

32001L0082

28.11.2001

ÚŘEDNÍ VĚSTNÍK EVROPSKÝCH SPOLEČENSTVÍ

L 311/1

**SMĚRNICE EVROPSKÉHO PARLAMENTU A RADY 2001/82/ES
ze dne 6. listopadu 2001
o kodexu Společenství týkajícím se veterinárních léčivých přípravků**

EVROPSKÝ PARLAMENT A RADA EVROPSKÉ UNIE,

s ohledem na Smlouvu o založení Evropského společenství, a zejména na článek 95 této smlouvy,

s ohledem na návrh Komise,

s ohledem na stanovisko Hospodářského a sociálního výboru ⁽¹⁾,

v souladu s postupem stanoveným v článku 251 Smlouvy ⁽²⁾,

vzhledem k těmto důvodům:

(1) Směrnice Rady 81/851/EHS ze dne 28. září 1981 o sblížení právních předpisů týkajících se veterinárních léčivých přípravků ⁽³⁾, směrnice Rady 81/852/EHS ze dne 28. září 1981 o sblížení právních předpisů členských států týkajících se analytických, farmakologicko-toxikologických a klinických kritérií a protokolů s ohledem na zkoušení veterinárních léčivých přípravků ⁽⁴⁾, směrnice Rady 90/677/EHS ze dne 13. prosince 1990, kterou se rozšiřuje oblast působnosti směrnice 81/851/EHS o sblížení právních předpisů členských států týkajících se veterinárních léčivých přípravků a kterou se stanoví doplňující ustanovení pro imunologické veterinární léčivé přípravky ⁽⁵⁾ a směrnice Rady 92/74/EHS ze dne 22. září 1992, kterou se rozšiřuje oblast působnosti směrnice 81/851/EHS o sblížení právních a správních předpisů týkajících se veterinárních léčivých přípravků a kterou se stanoví doplňující ustanovení pro homeopatické veterinární léčivé přípravky ⁽⁶⁾, byly často

a podstatným způsobem měněny; v zájmu srozumitelnosti a přehlednosti by proto uvedené směrnice měly být kodifikovány jejich sloučením do jediného textu.

(2) Hlavním cílem jakýchkoliv pravidel pro výrobu a distribuci veterinárních léčivých přípravků musí být ochrana veřejného zdraví.

(3) Tohoto cíle však musí být dosaženo prostředky, které nebudou bránit rozvoji farmaceutického průmyslu nebo obchodu s léčivými přípravky ve Společenství.

(4) Pokud v členských státech již platí určitá ustanovení právních a správních předpisů týkající se veterinárních léčivých přípravků, liší se v hlavních zásadách. To brání obchodování s léčivými přípravky ve Společenství, a tím přímo ovlivňuje fungování vnitřního trhu.

(5) Takové překážky musí být proto odstraněny; za tímto účelem je nezbytné sblížit dané předpisy.

(6) S ohledem na veřejné zdraví a volný pohyb veterinárních léčivých přípravků je nezbytné, aby příslušné orgány měly k dispozici veškeré přínosné informace o registrovaných veterinárních léčivých přípravcích ve formě schválených souhrnnů údajů o přípravcích.

(7) S výjimkou léčivých přípravků, jejichž registrace probíhá centralizovaným postupem Společenství zavedeným nařízením Rady (EHS) č. 2309/93 ze dne 22. července 1993, kterým se stanoví postupy Společenství pro registraci a dozor nad humánními a veterinárními léčivými přípravky a zřizuje se Evropská agentura pro hodnocení léčivých přípravků ⁽⁷⁾, by měla být registrace udělena příslušným orgánem v jednom členském státě uznávána příslušnými orgány jiných členských států, pokud nejsou závažné důvody se domnívat, že registrace daného veterinárního léčivého přípravku může představovat riziko pro zdraví lidí nebo zvířat nebo pro životní prostředí.

⁽¹⁾ Úř. věst. C 75, 15.3.2000, s. 11.

⁽²⁾ Stanovisko Evropského parlamentu ze dne 3. července 2001 (dosud nezveřejněno v Úředním věstníku) a rozhodnutí Rady ze dne 27. září 2001.

⁽³⁾ Úř. věst. L 317, 6.11.1981, s. 1. Směrnice naposledy pozměněná směrnicí Komise 2000/37/ES (Úř. věst. L 139, 10.6.2000, s. 25).

⁽⁴⁾ Úř. věst. L 317, 6.11.1981, s. 16. Směrnice naposledy pozměněná směrnicí Komise 1999/104/ES (Úř. věst. L 3, 6.1.2000, s. 18).

⁽⁵⁾ Úř. věst. L 373, 31.12.1990, s. 26.

⁽⁶⁾ Úř. věst. L 297, 13.10.1992, s. 12.

⁽⁷⁾ Úř. věst. L 214, 24.8.1993, s. 1. Nařízení ve znění nařízení Komise (ES) č. 649/98 (Úř. věst. L 88, 24.3.1998, s. 7).

V případě neshody mezi členskými státy o jakosti, bezpečnosti nebo účinnosti léčivého přípravku by mělo být provedeno vědecké hodnocení záležitosti na úrovni Společenství, které povede k jednotnému rozhodnutí o sporném bodu, závaznému pro dotčené členské státy. Toto rozhodnutí by mělo být přijato rychlým postupem zajišťujícím úzkou spolupráci Komise a členských států.

- (8) Za tímto účelem by měl být zřízen Výbor pro veterinární léčivé přípravky připojený k Evropské agentuře pro hodnocení léčivých přípravků zřízené výše uvedeným nařízením Rady (EHS) č. 2309/93.
- (9) Tato směrnice představuje pouze jeden stupeň k dosažení cíle, kterým je volný pohyb veterinárních léčivých přípravků. Avšak na základě zkušeností získaných zejména ve výše uvedeném Výboru pro veterinární léčivé přípravky se mohou ukázat jako nutná další opatření k odstranění zbývajících překážek volného pohybu.
- (10) Medikovaná krmiva nespádají do působnosti této směrnice. Za účelem ochrany veřejného zdraví a z ekonomických důvodů je však nezbytné zakázat používání neregistrovaných léčivých přípravků při výrobě medikovaných krmiv.
- (11) Koncepty neškodnosti a léčebného účinku mohou být posouzeny pouze v jejich vzájemném vztahu a mají pouze relativní význam, který závisí na pokroku vědeckých znalostí a na použití, ke kterému je léčivý přípravek určen. Údaje a dokumenty, které žádost o registraci provázejí, musí prokázat, že možná rizika jsou převážena přínosy ohledně účinku. Pokud se to neprokáže, musí být žádost zamítnuta.
- (12) Registrace musí být zamítnuta, pokud léčivý přípravek nemá léčebný účinek nebo pokud nejsou k dispozici dostatečné důkazy o tomto účinku. Koncept léčebného účinku musí být chápán jako účinek, který uvádějí výrobci.
- (13) Taková registrace musí být dále zamítnuta, pokud navrhovaná ochranná lhůta není dostatečně dlouhá, aby odstranila zdravotní rizika spojená s rezidui.
- (14) Před udělením registrace imunologickému veterinárnímu léčivému přípravku musí výrobce prokázat jeho schopnost dosahovat shody mezi jednotlivými šaržemi.
- (15) Příslušné orgány by měly mít rovněž právo zakázat používání imunologického veterinárního léčivého

přípravku, pokud by imunitní odpověď ošetřených zvířat nebyla v souladu s vnitrostátním programem nebo programem Společenství pro diagnostiku, likvidaci nebo tlumení nákazy zvířat.

- (16) Především je nutné uživatelům homeopatických léčivých přípravků poskytnout zcela jasné označení jejich homeopatického charakteru a dostatečné záruky jejich jakosti a bezpečnosti.
- (17) Pravidla týkající se výroby, kontroly a inspekce homeopatických veterinárních léčivých přípravků musí být harmonizována, aby se v celém Společenství zajistil oběh bezpečných a jakostních léčivých přípravků.
- (18) S ohledem na zvláštní vlastnosti těchto homeopatických veterinárních léčivých přípravků, jako je velmi nízký obsah účinných složek, které obsahují, a obtížnost použití konvenčních statistických metod u těchto přípravků při klinickém hodnocení, je žádoucí stanovit zvláštní, zjednodušený registrační postup pro ty tradiční homeopatické léčivé přípravky, které jsou uváděny na trh bez léčebných indikací v lékové formě a dávkování, které pro zvíře nepředstavují riziko.
- (19) Na homeopatické veterinární léčivé přípravky uváděné na trh s léčebnými indikacemi nebo ve formě, která může představovat riziko, jež však musí být vyváženo předpokládaným léčebným účinkem, se musí vztahovat obvyklá pravidla pro registraci veterinárních léčivých přípravků. Členské státy by měly mít možnost používat zvláštní pravidla pro hodnocení výsledků zkoušek a studií určených ke zjištění bezpečnosti a účinnosti těchto léčivých přípravků pro zvířata chovaná v zájmových chovech a pro exotické druhy zvířat za předpokladu, že je oznámí Komisi.
- (20) V zájmu lepší ochrany zdraví lidí a zvířat a odstranění zbytečného duplicitního úsilí při posuzování žádosti o registraci by měly členské státy systematicky připravovat zprávy o hodnocení každého veterinárního léčivého přípravku, který zaregistrují, a na žádost si je vyměňovat. Dále by měl členský stát mít možnost pozastavit posuzování žádosti o registraci, která je současně aktivně projednávána v jiném členském státě, s cílem uznat rozhodnutí druhého členského státu.
- (21) Za účelem usnadnění pohybu veterinárních léčivých přípravků a zamezení opakování kontrol provedených

- v jednom členském státě jiným členským státem by měly být stanoveny minimální požadavky na výrobu a dovoz ze třetích zemí a na udělování příslušných povolení.
- (22) Jakost veterinárních léčivých přípravků vyrobených ve Společenství by měla být zajištěna vyžadováním souladu se zásadami správné výrobní praxe pro léčivé přípravky, bez ohledu na konečné místo určení léčivých přípravků.
- (23) Rovněž by měla být přijata opatření zajišťující, aby distributoři veterinárních léčivých přípravků byli členskými státy povoleni a aby uchovávali dostatečné záznamy.
- (24) Standardy a protokoly pro provádění zkoušek a hodnocení veterinárních léčivých přípravků jsou účinnými prostředky kontroly těchto přípravků, a tím i ochrany veřejného zdraví a mohou usnadnit pohyb těchto přípravků stanovením jednotných pravidel pro zkoušky a sestavení registrační dokumentace, čímž umožňují příslušným orgánům, aby dospěly ke svým rozhodnutím na základě jednotných zkoušek a s poukazem na jednotná kritéria, a napomáhají tak odstraňovat rozdíly v hodnocení.
- (25) Je vhodné přesněji vymezit případy, ve kterých nemusí být k získání registrace veterinárního léčivého přípravku, který je v zásadě podobný inovačnímu přípravku, předkládány výsledky farmakologických a toxikologických zkoušek nebo klinických hodnocení, přičemž je třeba zajistit, aby inovační podniky nebyly znevýhodněny. Je však veřejným zájmem neopakovat zkoušky prováděné na zvířatech, pokud to není naléhavě potřebné.
- (26) Po vytvoření vnitřního trhu může být upuštěno od zvláštních kontrol zaručujících jakost veterinárních léčivých přípravků dovážených ze třetích zemí pouze v případě, že byla Společenstvím učiněna taková opatření, kterými je zajištěno, že se ve vyvážející zemi provádějí nezbytné kontroly.
- (27) K zajištění stálé bezpečnosti používaných veterinárních léčivých přípravků je nezbytné zajistit, aby byly farmakovigilanční systémy Společenství průběžně přizpůsobovány vědeckému a technickému pokroku.
- (28) Z důvodu ochrany veřejného zdraví by měly být shromažďovány a vyhodnocovány údaje o nežádoucích účincích u osob, které souvisejí s použitím veterinárních léčiv.
- (29) Farmakovigilanční systémy by měly zohledňovat dostupné údaje o nedostatečné účinnosti.
- (30) Shromažďování informací o nežádoucích účincích v důsledku nesprávného použití, prověřování platnosti ochranné lhůty a o možných problémech pro životní prostředí může navíc přispět ke zlepšení pravidelného dohledu nad správným používáním veterinárních léčivých přípravků.
- (31) Je nezbytné zohlednit změny vyplývající z mezinárodní harmonizace definic, terminologie a technologického rozvoje v oblasti farmakovigilance.
- (32) Zvýšené využívání elektronických sdělovacích prostředků pro informace o nežádoucích účincích veterinárních léčivých přípravků uváděných na trh ve Společenství by mělo umožnit zřízení jediného místa pro hlášení nežádoucích účinků a současně zajistit, aby tyto informace byly k dispozici příslušným orgánům ve všech členských státech.
- (33) Je zájmem Společenství zajistit, aby veterinární farmakovigilanční systémy centralizovaně registrovaných přípravků a přípravků registrovaných jinými postupy byly konzistentní.
- (34) Držitelé rozhodnutí o registraci by navíc měli být odpovědní za průběžnou, aktivně zajišťovanou farmakovigilanci veterinárních léčivých přípravků, které uvádí na trh.
- (35) Opatření nezbytná pro provedení této směrnice musí být přijata v souladu s rozhodnutím Rady 1999/468/ES ze dne 28. června 1999 o postupech pro výkon prováděcích pravomocí svěřených Komisi ⁽¹⁾.
- (36) Za účelem zlepšení ochrany veřejného zdraví je nezbytné stanovit, že potraviny pro lidskou spotřebu nesmí být získávány ze zvířat, která byla zařazena do klinického hodnocení veterinárních léčivých přípravků, ledaže byl pro rezidua daného veterinárního léčivého přípravku stanoven maximální limit reziduí podle nařízení Rady (EHS) č. 2377/90 ze dne 26. června 1990, kterým se stanoví postup pro stanovení maximálních limitů reziduí veterinárních léčivých přípravků v potravinách živočišného původu ⁽²⁾.
- (37) Komise by měla být zmocněna přijímat nezbytné změny, které jsou nezbytné k přizpůsobení přílohy I vědeckému a technickému pokroku.

⁽¹⁾ Úř. věst. L 184, 17.7.1999, s. 23.

⁽²⁾ Úř. věst. L 224, 18.8.1990, s. 1. Nařízení naposledy pozměněné nařízením Komise (ES) č. 1274/2001 (Úř. věst. L 175, 28.6.2001, s. 14).

(38) Touto směrnicí by neměly být dotčeny povinnosti členských států týkající se lhůt pro provedení směrnic uvedených v části B přílohy II,

— chemický, např.
prvky, přírodní chemické látky a chemické sloučeniny získané chemickou přeměnou nebo syntézou.

PŘIJALY TUTO SMĚRNICI:

HLAVA I

DEFINICE

Článek 1

Pro účely této směrnice se rozumí:

1. Hromadně vyráběným léčivým přípravkem:

Jakýkoliv předem vyrobený léčivý přípravek uváděný na trh pod zvláštním názvem a ve zvláštním obalu.

2. Veterinárním léčivým přípravkem:

Jakákoliv látka nebo kombinace látek určená k léčení nebo předcházení nemoci u zvířat.

Za veterinární léčivý přípravek se rovněž považuje jakákoliv látka nebo kombinace látek, které lze podat zvířatům za účelem stanovení lékařské diagnózy nebo k obnově, úpravě či ovlivnění fyziologických funkcí u zvířat.

3. Předem zhotoveným veterinárním léčivým přípravkem:

Jakýkoliv předem vyrobený veterinární léčivý přípravek, který neodpovídá definici hromadně vyráběných léčivých přípravků a který je uváděn do oběhu v lékové formě, která může být použita bez dalších úprav.

4. Látkou:

Jakákoliv látka bez ohledu na její původ, který může být

— lidský, např.

lidská krev a přípravky z lidské krve,

— zvířecí, např.

mikroorganismy, celé živočichové, části orgánů, živočišné sekrety, toxiny, extrakty, přípravky z krve,

— rostlinný, např.

mikroorganismy, rostliny, části rostlin, rostlinné sekrety, extrakty,

5. Premixem pro medikovaná krmiva:

Jakýkoliv veterinární léčivý přípravek zhotovený předem za účelem následné výroby medikovaných krmiv.

6. Medikovanými krmivy:

Jakákoliv směs veterinárního léčivého přípravku nebo veterinárních léčivých přípravků a krmiva nebo krmiv, které jsou zhotoveny za účelem uvedení na trh a určeny ke zkrmení zvířat bez dalších úprav, z důvodu jejich léčebných nebo preventivních vlastností nebo dalších vlastností léčivého přípravku podle bodu 2.

7. Veterinárním imunologickým léčivým přípravkem:

Veterinární léčivý přípravek podávaný zvířatům za účelem navození aktivní nebo pasivní imunity nebo za účelem diagnostikování stavu imunity.

8. Homeopatickým veterinárním léčivým přípravkem:

Jakýkoliv veterinární léčivý přípravek zhotovený z produktů, látek nebo směsí, nazývaných základní homeopatické látky, podle homeopatického výrobního postupu popsaného Evropským lékopisem nebo, není-li v něm uveden, některým lékopisem úředně používaným v současné době v členských státech.

Homeopatický přípravek může také obsahovat více složek.

9. Ochrannou lhůtou:

Období, které musí uplynout mezi posledním podáním veterinárního léčivého přípravku zvířatům za běžných podmínek použití a získáním potravin z těchto zvířat, aby bylo zajištěno, že tyto potraviny neobsahují rezidua v množstvích přesahujících maximální limity stanovené v nařízení (EHS) č. 2377/90.

10. Nežádoucím účinkem:

Odezva, která je nepříznivá a nezamýšlená a která se dostaví po dávkách běžně užívaných u zvířat k profylaxi, stanovení diagnózy nebo léčbě onemocnění či k ovlivnění fyziologických funkcí.

11. Nežádoucím účinkem u člověka:

Odezva, která je nepříznivá a nezamýšlená a která se objeví u člověka po jeho vystavení veterinárnímu léčivu.

12. *Závažným nežádoucím účinkem:*

Nežádoucí účinek, který má za následek smrt, ohrožuje život, vede k významnému poškození zdraví či invaliditě, jde o vrozenou anomálii či vrozenou vadu u potomků, nebo který má za následek trvalé nebo prodloužené příznaky u léčených zvířat.

13. *Neočekávaným nežádoucím účinkem:*

Nežádoucí účinek, jehož povaha, závažnost nebo důsledek nejsou v souladu se souhrnem údajů o přípravku.

14. *Pravidelně aktualizovanými zprávami o bezpečnosti:*

Pravidelné zprávy obsahující záznamy podle článku 75.

15. *Poregistrační studií bezpečnosti:*

Farmakoepidemiologická studie nebo klinické hodnocení prováděné v souladu s rozhodnutím o registraci a za účelem stanovení nebo vyšetření bezpečnostního rizika ve vztahu k registrovanému veterinárnímu léčivému přípravku.

16. *Používáním mimo rozsah rozhodnutí o registraci:*

Používání veterinárního léčivého přípravku, které není v souladu se souhrnem údajů o přípravku, včetně nesprávného použití nebo závažného zneužití přípravku.

17. *Distribucí veterinárních léčivých přípravků:*

Veškeré činnosti zahrnující nákup, prodej, dovoz, vývoz nebo jakoukoliv další obchodní transakci s veterinárními léčivými přípravky, bez ohledu na skutečnost, zda jde o činnosti prováděné za účelem zisku či nikoliv, s výjimkou

- dodávek veterinárních léčivých přípravků samotným výrobcem,
- maloobchodních dodávek veterinárních léčivých přípravků osobami, které jsou oprávněny provádět tyto dodávky v souladu s článkem 66.

18. *Agenturou:*

Evropská agentura pro hodnocení léčivých přípravků založená nařízením (EHS) č. 2309/93.

19. *Rizikem pro zdraví lidí, zvířat nebo pro životní prostředí:*

Jakékoliv riziko související s jakostí, bezpečností a účinností veterinárního léčivého přípravku.

HLAVA II

OBLAST PŮSOBNOSTI

Článek 2

Ustanovení této směrnice se vztahují na pro veterinární léčivé přípravky určené k uvedení na trh kromě jiného ve formě léčivých

přípravků, předem zhotovených veterinárních léčivých přípravků nebo premixů pro medikovaná krmiva.

Článek 3

Tato směrnice se nevztahuje na

1. medikovaná krmiva definovaná směrnicí Rady č. 90/167/EHS, ze dne 26. března 1990, kterou se stanoví podmínky pro přípravu, uvádění na trh a používání medikovaných krmiv ve Společenství (1);

medikovaná krmiva však mohou být zhotovena pouze z premixů, které jsou registrovány podle této směrnice;

2. inaktivované imunologické veterinární léčivé přípravky, které jsou vyrobeny z patogenů a antigenů získaných ze zvířete nebo zvířat v jednom hospodářství a které jsou použity pro léčbu tohoto zvířete nebo těchto zvířat v tomto hospodářství a ve stejné lokalitě;
3. léčivé přípravky připravené v lékárně v souladu s předpisem pro jednotlivé zvíře (běžně známý jako individuálně připravený léčivý přípravek);
4. léčivé přípravky připravené v lékárně v souladu s lékopisnými předpisy, které jsou určeny k přímému výdeji konečnému uživateli (běžně známý jako hromadně připravený léčivý přípravek);
5. veterinární léčivé přípravky založené na radioaktivních izotopech;
6. doplňkové látky upravené směrnicí Rady č. 70/524/EHS ze dne 23. listopadu 1970, o doplňkových látkách v krmivech (2), pokud jsou začleňovány do krmiv pro zvířata a doplňkových krmiv pro zvířata v souladu s uvedenou směrnicí.

Členské státy mohou nicméně při provádění čl. 10 odst. 1 písm. c) a čl. 10 odst. 2 vzít v úvahu léčivé přípravky uvedené v prvním pododstavci bodech 3 a 4.

Článek 4

1. Členské státy mohou stanovit, že se tato směrnice nepoužije na veterinární imunologické léčivé přípravky, které nejsou inaktivované a které jsou vyrobeny z patogenů a antigenů získaných ze zvířete nebo zvířat v jednom hospodářství a které jsou použity pro léčbu tohoto zvířete nebo zvířat v tomto hospodářství a ve stejné lokalitě.

(1) Úř. věst. L 92, 7.4.1990, s. 42

(2) Úř. věst. L 270, 14.12.1970, s. 1. Směrnice naposledy pozměněná nařízením Komise (ES) č. 45/1999 (Úř. věst. L 6, 12.1.1999, s. 3).

2. Členské státy mohou na svém území povolit s ohledem na veterinární léčivé přípravky určené výlučně pro akvarijní ryby, okrasné ptáky, poštovní holuby, terarijní zvířata a malé hlodavce výjimky z ustanovení článků 5, 7 a 8 za předpokladu, že takové přípravky neobsahují látky, jejichž používání vyžaduje veterinární kontrolu, a že jsou přijata veškerá opatření, aby bylo zabráněno nepovolenému používání těchto přípravků pro další zvířata.

HLAVA III

UVÁDĚNÍ NA TRH

KAPITOLA 1

Registrace

Článek 5

Žádný veterinární léčivý přípravek nesmí být uveden na trh v členském státě, aniž by příslušný orgán daného členského státu vydal rozhodnutí o registraci v souladu s touto směrnicí nebo aniž byla udělena registrace v souladu s nařízením (EHS) č. 2309/93.

Článek 6

Aby mohl být veterinární léčivý přípravek předmětem registrace s cílem jeho podávání zvířatům určeným k produkci potravin, musí být účinné látky, které obsahuje, uvedeny v přílohách I, II nebo III nařízení (EHS) č. 2377/90.

Článek 7

Pokud to vyžaduje zdravotní situace, může členský stát povolit uvedení na trh nebo podávání zvířatům takových veterinárních léčivých přípravků, které byly registrovány jiným členským státem v souladu s touto směrnicí.

Článek 8

V případě závažných epidemických onemocnění mohou členské státy předběžně povolit použití imunologického veterinárního léčivého přípravku bez jeho registrace, pokud není k dispozici žádný jiný vhodný léčivý přípravek a Komise byla podrobně informována o podmínkách použití.

Článek 9

Zvířatům nesmí být podávány žádné veterinární léčivé přípravky, pokud nebyly registrovány, s výjimkou zkoušek veterinárních léčivých přípravků podle v čl. 12 odst. 3 písm. j), které byly přijaty

příslušnými vnitrostátními orgány po jejich oznámení nebo schválení v souladu s platnými vnitrostátními předpisy.

Článek 10

1. Pokud není pro dané onemocnění registrován žádný léčivý přípravek, mohou členské státy výjimečně, zejména z důvodu zamezení nepříjemného utrpení dotčených zvířat, povolit, aby byl zvířeti nebo malému počtu zvířat v konkrétním hospodářství veterinárním lékařem, nebo na jeho přímou odpovědnost, podán:

- a) veterinární léčivý přípravek registrovaný v daném členském státě podle této směrnice nebo podle nařízení (EHS) č. 2309/93 pro použití u jiného druhu zvířat nebo pro jiné onemocnění u stejného druhu zvířat nebo
- b) neexistuje-li žádný přípravek uvedený v bodu a), léčivý přípravek registrovaný v daném členském státě pro použití u lidí v souladu se směrnicí Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES ze dne 6. listopadu 2001 o kodexu Společenství týkajícím se humánních léčivých přípravků ⁽¹⁾ nebo v souladu s nařízením (EHS) č. 2309/93 nebo
- c) neexistuje-li žádný přípravek uvedený v bodu b), v rámci právních předpisů daného členského státu veterinární léčivý přípravek zhotovený výjimečně osobou, která je k tomu oprávněna podle vnitrostátních právních předpisů a v souladu s veterinárním předpisem.

Pro účely tohoto odstavce zahrnují slova „zvířeti nebo malému počtu zvířat v konkrétním hospodářství“ rovněž zvířata chovaná v zájmových chovech a volněji i minoritní nebo exotické druhy zvířat, která nejsou určena k produkci potravin.

2. Odstavec 1 se použije za předpokladu, že léčivý přípravek, pokud je podáván zvířatům určeným k produkci potravin, obsahuje pouze látky, které mohou být obsaženy ve veterinárním léčivém přípravku registrovaném pro tato zvířata v daném členském státě, a že v případě zvířat určených k produkci potravin stanoví příslušný veterinární lékař přiměřenou ochrannou lhůtu.

Pokud není pro použitý léčivý přípravek uvedena pro daný druh zvířat ochranná lhůta, nesmí být ochranná lhůta kratší než

7 dnů	pro vejce,
7 dnů	pro mléko,
28 dnů	pro maso drůbeže a savců, včetně tuku a drobů,
500 stupňodnů	pro maso ryb.

⁽¹⁾ Úř. věst. L 311, 28.11.2001, s. 67.

Pokud jde o homeopatické veterinární léčivé přípravky obsahující účinné látky v koncentraci nejvýše jedna ku milionu, snižuje se ochranná lhůta uvedená v prvním a druhém pododstavci na nulu.

Článek 11

Pokud veterinární lékař využije ustanovení článku 10, uchová podrobné záznamy o datu vyšetření zvířat, podrobnostech o chovateli, počtu ošetřených zvířat, diagnóze, předepsaném léčivém přípravku, podaných dávkách, délce trvání léčby, doporučené ochranné lhůtě a ponechá tyto záznamy k dispozici pro inspekci příslušných orgánů po dobu nejméně tří let. Tento požadavek mohou členské státy rozšířit i na zvířata, která nejsou určena k produkci potravin.

Článek 12

1. Pro získání registrace veterinárního léčivého přípravku, která nepodléhá postupu stanovenému nařízením (EHS) č. 2309/93, se příslušnému orgánu daného členského státu předloží žádost.

2. Registrace může být udělena pouze žadateli usazenému ve Společenství.

3. K žádosti se přiloží následující údaje a dokumenty v souladu s přílohou 1:

- a) jméno nebo firma a adresa nebo sídlo osoby odpovědné za uvedení přípravku na trh a, liší-li se, výrobce nebo výrobců, a místa nebo míst výroby;
- b) název veterinárního léčivého přípravku (obchodní název, nechráněný název, s ochrannou známkou či bez ní nebo se jménem výrobce, nebo odborný název nebo vzorec, s ochrannou známkou či bez ní nebo se jménem výrobce);
- c) kvalitativní a kvantitativní údaje o všech složkách veterinárního léčivého přípravku s využitím obvyklé terminologie, ale bez chemických vzorců, a s uvedením mezinárodního nechráněného názvu doporučeného Světovou zdravotnickou organizací, pokud takový název existuje;
- d) popis způsobu výroby;
- e) léčebné indikace, kontraindikace a nežádoucí účinky;
- f) dávkování pro jednotlivé druhy zvířat, pro které je veterinární léčivý přípravek určen, léková forma přípravku, způsob a cesta podání a předpokládaná doba použitelnosti;

g) případně důvody pro jakákoliv preventivní a bezpečnostní opatření, která je třeba přijmout při skladování přípravku, jeho podávání zvířatům a likvidaci odpadu pocházejícího z přípravku, společně s uvedením možných rizik, které léčivý přípravek může představovat pro životní prostředí a zdraví lidí, zvířat nebo rostlin;

h) uvedení ochranné lhůty. Pokud je to nezbytné, žadatel navrhne a odůvodní hladinu reziduí, kterou je možno přijmout v potravinách bez rizika pro spotřebitele, včetně rutinních metod analýzy, které mohou pro sledování reziduí využívat příslušné orgány;

i) popis kontrolních metod použitých výrobcem (kvalitativní a kvantitativní analýzy složek a konečného přípravku, zvláštní zkoušky, např. zkoušky na sterilitu, zkouška na pyrogenní látky, na přítomnost těžkých kovů, zkoušky stability, biologické zkoušky a zkoušky toxicity, zkoušky provedené ve stadiu meziprojektu výrobního procesu);

j) výsledky

— fyzikálně-chemických, biologických či mikrobiologických zkoušek,

— toxikologických a farmakologických zkoušek,

— klinických hodnocení;

k) souhrn údajů o přípravku podle článku 14, jeden nebo více vzorků nebo návrhů obalu, ve kterém bude veterinární léčivý přípravek uváděn na trh, společně s příbalovou informací;

l) doklad o tom, že výrobce má ve své vlastní zemi povolení k výrobě veterinárních léčivých přípravků;

m) kopie rozhodnutí o registraci příslušného veterinárního léčivého přípravku získaného v jiném členském státě nebo ve třetí zemi, společně se seznamem těch členských států, v nichž je žádost o registraci, předložená v souladu s touto směrnicí, posuzována. Kopie souhrnu údajů o přípravku navrženého žadatelem v souladu s článkem 14 nebo schváleného příslušným orgánem členského státu podle článku 25 a kopie navrhované příbalové informace, podrobnosti o jakémkoli rozhodnutí o zamítnutí registrace ve Společenství nebo ve třetí zemi a důvody pro takové rozhodnutí.

Tyto informace musí být pravidelně aktualizovány;

n) v případě léčivých přípravků obsahujících nové účinné látky, které nejsou uvedeny v přílohách I, II nebo III nařízení (EHS) č. 2377/90, kopie dokumentů předložených Komisi v souladu s přílohou uvedeného nařízení.

Článek 13

1. Odchylně od čl. 12 odst. 3 bodu j) a aniž je dotčena právní ochrana průmyslového a obchodního vlastnictví:

a) žadatel není povinen předložit výsledky toxikologických a farmakologických zkoušek nebo klinických hodnocení, pokud může prokázat, že

i) veterinární léčivý přípravek je v zásadě podobný léčivému přípravku registrovanému v členském státě, kterého se žádost týká, a že držitel rozhodnutí o registraci vydal souhlas s použitím toxikologických, farmakologických a/nebo klinických údajů obsažených v dokumentaci původního veterinárního léčivého přípravku pro účely posouzení dané žádosti nebo

ii) složka či složky veterinárního léčivého přípravku mají dobře zavedené léčebné použití s uznanou účinností a přijatelnou úrovní bezpečnosti, a to prostřednictvím podrobných vědeckých bibliografických podkladů nebo

iii) veterinární léčivý přípravek je v zásadě podobný léčivému přípravku, který byl registrován v rámci Společenství v souladu s platnými předpisy Společenství po dobu nejméně 6 let a je uváděn na trh v členském státě, ve kterém je předkládána žádost; tato doba se prodlužuje na 10 let, jde-li o léčivé přípravky vyrobené špičkovou technologií registrované postupem podle čl. 2 odst. 5 směrnice Rady 87/22/EHS⁽¹⁾. Navíc může také členský stát jednotným rozhodnutím prodloužit tuto dobu na 10 let pro všechny léčivé přípravky, které jsou na trhu na jeho území, pokud to považuje v zájmu veřejného zdraví za nezbytné. Členské státy nemusí uplatňovat šestiletou lhůtu po dni uplynutí patentové ochrany původního léčivého přípravku;

b) v případě nových veterinárních léčivých přípravků obsahujících známé složky, které dosud nebyly v kombinaci použity pro léčebné účely, musí být předloženy výsledky toxikologických a farmakologických zkoušek a klinických hodnocení týkajících se dané kombinace, ale není nutné předkládat údaje týkající se každé jednotlivé složky.

2. Příloha I se použije obdobně, pokud se podle odst. 1 písm. a) bodu ii) předkládají podrobné vědecké bibliografické podklady.

Článek 14

Souhrn údajů o přípravku obsahuje tyto informace:

1. název veterinárního léčivého přípravku;
2. kvalitativní a kvantitativní složení, pokud jde o účinné látky a pomocné látky, jejichž znalost je podstatná pro správné podávání léčivého přípravku; použije se mezinárodní

nechráněný název doporučený Světovou zdravotnickou organizací, pokud takový název existuje, nebo případně obvyklý nechráněný název nebo chemický popis;

3. lékovou formu;
4. farmakologické vlastnosti a v případě, že jsou pro léčebné účely užitečné, též údaje o farmakokinetice;

5. klinické údaje:

- 5.1 cílové druhy,
- 5.2 indikace pro použití, s uvedením cílových druhů,
- 5.3 kontraindikace,
- 5.4 nežádoucí účinky (četnost a závažnost),
- 5.5 zvláštní upozornění pro používání,
- 5.6 používání v průběhu březosti a laktace,
- 5.7 interakce s jinými léky a další formy interakce,
- 5.8 dávkování a způsob podání,
- 5.9 předávkování (příznaky, postupy v naléhavých případech, antidota) (je-li to nezbytné),
- 5.10 zvláštní upozornění pro jednotlivé cílové druhy,

5.11 ochranné lhůty,

5.12 zvláštní opatření pro osobu, která podává léčivý přípravek zvířatům;

6. farmaceutické údaje:

- 6.1 hlavní neslučitelnosti,
- 6.2 doba použitelnosti, v případě potřeby po rekonstituci léčivého přípravku nebo po prvním otevření vnitřního obalu,
- 6.3 zvláštní opatření při skladování,
- 6.4 druh a obsah vnitřního obalu,
- 6.5 v případě potřeby zvláštní opatření pro odstraňování nepoužitých léčivých přípravků nebo odpadu, který pochází z takových léčivých přípravků;

7. jméno nebo firma a adresa nebo sídlo držitele rozhodnutí o registraci,

⁽¹⁾ Úř. věst. L 15, 17.1.1987, s. 38. Směrnice zrušena směrnicí 93/41/EHS (Úř. věst. L 214, 24.8.1993, s. 40).

Článek 15

1. Členské státy přijmou veškerá vhodná opatření, kterými zajistí, aby byly dokumenty a údaje uvedené v čl. 12 odst. 3 písm. h), i), j) a v čl. 13 odst. 1 před předložením příslušným orgánům sestaveny odborníky s nezbytnou technickou nebo odbornou kvalifikací.

Tyto dokumenty a údaje musí být těmito odborníky podepsány.

2. Úlohou odborníků podle jejich příslušné kvalifikace je:

a) provádět úkoly v rámci své specializace (analýza, farmakologie a podobné experimentální vědy, klinické hodnocení), a objektivně popisovat získané výsledky (kvalitativně a kvantitativně);

b) popisovat svá pozorování v souladu s přílohou I a uvádět zejména

i) v případě analytiků, zda léčivý přípravek odpovídá uvedenému složení, a uvést odůvodnění kontrolních metod použitých výrobcem;

ii) v případě farmakologů a příslušně kvalifikovaných specialistů

— toxicitu léčivého přípravku a pozorované farmakologické vlastnosti,

— zda po podání veterinárního léčivého přípravku za běžných podmínek použití a při dodržení doporučené ochranné lhůty neobsahují potraviny získané z ošetřených zvířat rezidua, která by mohla představovat riziko pro zdraví spotřebitele;

iii) v případě klinických lékařů, zda u zvířat ošetřených léčivým přípravkem zjistili účinky odpovídající údajům předloženým výrobcem podle článku 12 a čl. 13 odst. 1, zda je léčivý přípravek dobře snášen, jaké dávkování doporučují a jaké jsou případné kontraindikace a nežádoucí účinky;

c) případně uvádět důvody pro využití bibliografických podkladů podle čl. 13 odst. 1 písm. a) bodu ii).

3. Podrobné zprávy odborníků jsou součástí podkladů, které žadatel překládá příslušným orgánům. Ke každé zprávě se přiloží krátký životopis odborníka.

KAPITOLA 2

Zvláštní ustanovení použitelná pro homeopatické veterinární léčivé přípravky

Článek 16

1. Členské státy zajistí, aby byly homeopatické veterinární léčivé přípravky, vyrobené a uváděné na trh ve Společenství, povoleny nebo registrovány v souladu s čl. 17 odst. 1 a 2 a články 18 a 19. Každý členský stát vezme patřičně v úvahu povolení a registrace udělené již dříve jiným členským státem.

2. Členský stát může upustit od zavedení zvláštního zjednodušeného postupu pro registrování homeopatických veterinárních léčivých přípravků podle čl. 17 odst. 1 a 2. Členský stát o tom uvědomí Komisi. Daný členský stát nejpozději do 31. prosince 1995 povolí na svém území používání homeopatických veterinárních léčivých přípravků registrovaných jinými členskými státy v souladu s čl. 17 odst. 1 a 2 a článkem 18.

Článek 17

1. Prostřednictvím zvláštního zjednodušeného registračního postupu mohou být povoleny pouze homeopatické veterinární léčivé přípravky, které splňují veškeré následující podmínky:

— jsou určeny pro podání zvířatům chovaným v zájmových chovech nebo exotickým druhům zvířat, která nejsou určena k produkci potravin,

— jsou podávány cestou popsanou v *Evropském lékopise*, nebo není-li zde uvedena, v lékopisech v dané době úředně používaných v členských státech,

— v označení na obalu veterinárního léčivého přípravku ani v žádné informaci, která se ho týká, není uvedena žádné zvláštní léčebné indikace,

— dostatečný stupeň ředění zaručuje bezpečnost léčivého přípravku; zejména nesmí léčivý přípravek obsahovat více než jeden díl matečné tinktury v 10 000 dílech nebo více než jednu setinu nejnižší dávky používané při alopatii s ohledem na účinné látky, jejichž přítomnost v alopatickém léčivém přípravku má za následek povinnost předložit veterinární předpis.

Současně s povolením členské státy určí klasifikaci pro výdej léčivého přípravku.

2. Kritéria a pravidla pro postup stanovená v kapitole 3, s výjimkou článku 25, se použijí obdobně na zvláštní zjednodušený registrační postup pro homeopatické veterinární léčivé přípravky podle odstavce 1, s výjimkou důkazu léčebné účinnosti.

3. Důkaz léčebné účinnosti se nevyžaduje u homeopatických veterinárních léčivých přípravků registrovaných podle odstavce 1 tohoto článku nebo případně povolených v souladu s čl. 16 odst. 2.

Článek 18

Žádost o zvláštní zjednodušený registrační postup se může týkat řady léčivých přípravků odvozených od téže základní homeopatické látky nebo látek. S žádostí se předkládají následující dokumenty, aby se doložila zejména farmaceutická jakost a shoda mezi jednotlivými šaržemi daného přípravku:

- vědecký název nebo jiný název základní homeopatické látky nebo látek uvedený v lékopise, spolu s uvedením různých cest podání, lékových forem a stupňů ředění, jež mají být povoleny,
- dokumentace popisující, jak je/Jsou základní homeopatická látka nebo látky získávána/y a kontrolována/y, a odůvodňující její/jejich homeopatickou povahu na základě příslušných bibliografických podkladů; v případě homeopatických veterinárních léčivých přípravků obsahujících biologické látky popis přijatých opatření k zajištění nepřítomnosti patogenů,
- výrobní a kontrolní dokumentace pro každou lékovou formu a popis způsobu ředění a potenciace,
- povolení výroby pro daný léčivý přípravek,
- kopie všech povolení nebo rozhodnutí o registraci získaných pro tentýž léčivý přípravek v jiných členských státech,
- jeden nebo více vzorků nebo návrhů vnějšího a vnitřního obalu léčivých přípravků, které mají být povoleny,
- údaje týkající se stability léčivého přípravku.

Článek 19

1. Homeopatické veterinární léčivé přípravky jiné než ty, které jsou uvedeny v čl. 17, odst. 1, se registrují v souladu s články 12 až 15 a kapitolou 3.

2. Členský stát může na svém území v souladu se zásadami a charakteristikami homeopatie, jak je v daném členském státě prováděna, zavést nebo zachovat zvláštní pravidla pro farmakologické a toxikologické zkoušky a klinická hodnocení homeopatických veterinárních léčivých přípravků, jež jsou určeny pro zvířata chovaná v zájmových chovech a pro exotické druhy zvířat, která nejsou určena k produkci potravin, na něž se nevztahuje čl. 17 odst. 1.

V tomto případě daný členský stát oznámí platná zvláštní pravidla Komisi.

Článek 20

Tato kapitola se nevztahuje na imunologické homeopatické veterinární léčivé přípravky.

Ustanovení hlav VI a VII se použijí pro homeopatické veterinární léčivé přípravky.

KAPITOLA 3

Postup registrace

Článek 21

1. Členské státy přijmou veškerá vhodná opatření, aby bylo řízení o registraci veterinárního léčivého přípravku ukončeno do 210 dnů ode dne předložení platné žádosti.

2. Pokud členský stát zjistí, že žádost o registraci daného veterinárního léčivého přípravku je již aktivně hodnocena v jiném členském státě, může se tento členský stát rozhodnout pozastavit podrobné hodnocení žádosti za účelem vyčkání zprávy o hodnocení připravené druhým členským státem v souladu s čl. 25 odst. 4.

Daný členský stát informuje druhý členský stát a žadatele o svém rozhodnutí pozastavit podrobné hodnocení dané žádosti. Jakmile druhý členský stát ukončí hodnocení žádosti a vydá rozhodnutí, zašle kopii své zprávy o hodnocení danému členskému státu.

Článek 22

Je-li členský stát v souladu s čl. 12 odst. 3 písm. m) informován, že jiný členský stát zaregistroval veterinární léčivý přípravek, který je předmětem žádosti o registraci v daném členském státě, požádá neprodleně orgány členského státu, který registraci udělil, aby mu předložily zprávu o hodnocení podle čl. 25 odst. 4.

Daný členský stát do 90 dnů od obdržení zprávy o hodnocení buď uzná rozhodnutí prvního členského státu a souhrn údajů o přípravku, jak jím byl schválen, nebo, pokud má za to, že jsou důvody se domnívat, že registrace daného veterinárního léčivého přípravku může představovat riziko pro zdraví lidí nebo zvířat nebo pro životní prostředí, uplatní postupy stanovené v člincích 33 až 38.

Článek 23

Při hodnocení žádosti předložené podle článku 12 a čl. 13 odst. 1 příslušné orgány členských států

1. ověří, zda jsou podklady předložené na podporu žádosti v souladu s článkem 12 a čl. 13 odst. 1 a na základě zpráv odborníků podle čl. 15 odst. 2 a 3 se ujistí, zda jsou splněny podmínky pro vydání rozhodnutí o registraci léčivých přípravků;
2. mohou předložit léčivý přípravek, jeho výchozí suroviny a v případě potřeby jeho meziprodukty nebo jiné složky ke zkoušení státní laboratoří nebo laboratoří určenou k takovému účelu, aby se ujistily, že jsou kontrolní metody použité výrobcem a popsané v údajích přiložených k žádosti podle čl. 12 odst. 3 písm. i) dostatečné;
3. případně mohou požadovat, aby žadatel doplnil údaje přiložené k žádosti s ohledem na body uvedené v článku 12 a čl. 13 odst. 1. Pokud příslušné orgány využijí této možnosti, lhůty stanovené v článku 21 se pozastaví, dokud nejsou předloženy požadované doplňující informace. Obdobně se tyto lhůty pozastaví na dobu povolenou případně žadateli pro poskytnutí ústního nebo písemného vysvětlení;
4. mohou požadovat, aby žadatel předložil látky v množstvích nezbytných k ověření analytické detekční metody navrhované žadatelem podle čl. 12 odst. 3 písm. h) a k zavedení těchto metod jako součásti rutinních kontrol ke zjišťování přítomnosti reziduí dotčených veterinárních léčivých přípravků.

Článek 24

Členské státy provedou veškerá vhodná opatření, aby

- a) příslušné orgány ověřily, že výrobci a dovozci veterinárních léčivých přípravků pocházejících ze třetích zemí jsou schopni je vyrábět v souladu s údaji předloženými podle čl. 12 odst. 3 písm. d) a/nebo provádět kontroly podle metod popsaných v údajích přiložených k žádosti podle čl. 12 odst. 3 písm. i);
- b) příslušné orgány mohly povolit výrobcům a dovozcům přípravků pocházejících ze třetích zemí, aby v odůvodněných případech zadali provedení určitých stupňů výroby a/nebo některé z kontrol uvedených v písmenu a) třetí straně; v takových případech příslušné orgány ověří rovněž dotčené zařízení.

Článek 25

1. Při vydání rozhodnutí o registraci příslušné orgány daného členského státu informují držitele rozhodnutí o registraci o jimi schváleném souhrnu údajů o přípravku.

2. Příslušné orgány přijmou veškerá potřebná opatření, aby byly informace uvedené v souhrnu v souladu s informacemi přijatými při vydání rozhodnutí o registraci nebo následně.

3. Příslušné orgány zašlou agentuře kopii rozhodnutí o registraci společně se souhrnem údajů o přípravku.

4. Příslušné orgány vypracují zprávu o hodnocení a poznámky k registrační dokumentaci s ohledem na výsledky analytických a farmakologicko-toxikologických zkoušek a klinických hodnocení daného veterinárního léčivého přípravku. Zpráva o hodnocení se aktualizuje, kdykoliv se stane dostupnou nová informace důležitá pro hodnocení jakosti, bezpečnosti nebo účinnosti daného veterinárního léčivého přípravku.

Článek 26

1. V rozhodnutí o registraci se může od držitele vyžadovat, aby na vnitřním nebo vnějším obalu a v příbalové informaci, je-li požadována, uvedl další údaje nezbytné pro bezpečnost nebo ochranu zdraví, včetně veškerých zvláštních opatření týkajících se používání a všech dalších varování vyplývajících z klinických hodnocení a farmakologických zkoušek podle čl. 12 odst. 3 písm. j) a čl. 13 odst. 1 nebo ze zkušeností získaných při používání veterinárního léčivého přípravku po jeho uvedení na trh.

2. V rozhodnutí o registraci může být dále uložen požadavek přidat do veterinárního léčivého přípravku látku, podle které lze přípravek identifikovat.

3. Za výjimečných okolností a po konzultaci se žadatelem může být vydáno rozhodnutí o registraci podmíněné každoročním přezkoumáním a splněním určitých zvláštních povinností, včetně:

- provedení dalších studií po udělení registrace,
- oznamování nežádoucích účinků léčivého přípravku.

Tato výjimečná rozhodnutí mohou být přijata pouze z objektivních a ověřitelných důvodů.

Článek 27

1. Po vydání rozhodnutí o registraci přihlíží držitel rozhodnutí o registraci s ohledem na metody výroby a metody kontroly uvedené v čl. 12 odst. 3 písm. d) a i) k technickému a vědeckému pokroku a zavádí veškeré změny, které mohou být požadovány, aby bylo možné veterinární léčivý přípravek vyrábět a kontrolovat obecně uznávanými vědeckými metodami.

Tyto změny podléhají schválení příslušným orgánem daného členského státu.

2. Na základě žádosti příslušných orgánů držitel rozhodnutí o registraci dále přezkoumá analytické detekční metody uvedené v čl. 12 odst. 3 písm. h) a navrhne změny, které se ukáží jako nezbytné pro zohlednění vědeckého a technického pokroku.

3. Držitel rozhodnutí o registraci neprodleně informuje příslušné orgány o veškerých nových informacích, které by mohly mít za následek změnu údajů a dokumentů uvedených v čl. 12 a čl. 13 odst. 1 nebo schváleného souhrnu údajů o přípravku. Zejména neprodleně informuje příslušné orgány o veškerých zákazech nebo omezeních uložených příslušnými orgány kterékoli země, ve které je veterinární léčivý přípravek uváděn na trh, a o všech závažných neočekávaných nežádoucích účincích, které se vyskytnou u dotčených zvířat nebo lidí.

4. Držitel rozhodnutí o registraci vede záznamy o všech nežádoucích účincích pozorovaných u zvířat nebo lidí. Takto pořízené záznamy uchovává po dobu nejméně pěti let a musí být na žádost k dispozici příslušným orgánům.

5. Držitel rozhodnutí o registraci neprodleně informuje příslušné orgány za účelem registrace o veškerých změnách, které navrhuje učinit v údajích a dokumentech podle článku 12 a čl. 13 odst. 1.

Článek 28

Registrace platí pět let a prodlužuje se na pětiletá období na žádost držitele, která se podává nejméně tři měsíce před uplynutím platnosti, a po posouzení dokumentace, kterou se aktualizují informace předložené v předcházejícím období.

Článek 29

Registrace nemá vliv na občanskoprávní a trestněprávní odpovědnost výrobce a případně držitele rozhodnutí o registraci.

Článek 30

Registrace se zamítne, jestliže se po ověření údajů a dokumentů uvedených v článku 12 a čl. 13 odst. 1 prokáže, že

- a) veterinární léčivý přípravek je za podmínek použití stanovených v době podání žádosti o registraci škodlivý nebo
- b) nemá léčebnou účinnost či jeho léčebná účinnost není žadatelem dostatečně doložena pro druh zvířete, které má být ošetřováno, nebo
- c) jeho kvalitativní a kvantitativní složení neodpovídá deklarovanému nebo

- d) ochranná lhůta doporučená žadatelem není dostatečně dlouhá, aby potraviny získané z ošetřených zvířat neobsahovaly rezidua, která by mohla představovat riziko pro zdraví spotřebitele, nebo tato lhůta není dostatečně podložena nebo
- e) veterinární léčivý přípravek je nabízen k prodeji pro použití zakázané podle jiných předpisů Společenství.

Až do přijetí pravidel Společenství však mohou příslušné orgány zamítnout registraci veterinárního léčivého přípravku, pokud je takový krok nezbytný pro ochranu veřejného zdraví, spotřebitele nebo zdraví zvířat.

Registrace se rovněž zamítne, jestliže dokumenty předložené s žádostí příslušným orgánům nejsou v souladu s článkem 12, čl. 13 odst. 1 a článkem 15.

KAPITOLA 4

Vzájemné uznávání registrací

Článek 31

1. Aby se usnadnilo přijímání společných rozhodnutí členských států o registraci veterinárních léčivých přípravků na základě vědeckých kritérií jakosti, bezpečnosti a účinnosti, a dosáhlo se tím volného pohybu veterinárních léčivých přípravků v rámci Společenství, zřizuje se Výbor pro veterinární léčivé přípravky, dále jen „výbor“. Výbor je součástí agentury.

2. Mimo další úkoly, které výboru ukládá právo Společenství, přezkoumává výbor veškeré otázky týkající se udělení, změny, pozastavení nebo zrušení registrace, které mu jsou předloženy v souladu s touto směrnicí. Výbor dále přezkoumává veškeré otázky týkající se zkoušení veterinárních léčivých přípravků.

3. Výbor přijme svůj jednací řád.

Článek 32

1. Před podáním žádosti o uznání registrace informuje držitel rozhodnutí o registraci členský stát, který udělil registraci, na níž je žádost založena (dále jen „referenční členský stát“), že se podává žádost v souladu s touto směrnicí, a uvědomí ho o jakýchkoliv dodatcích k původní registrační dokumentaci; uvedený členský stát může vyzvat žadatele k poskytnutí všech nezbytných údajů a dokumentů, které mu umožní zkontrolovat, že jsou registrační dokumentace totožné.

Navíc držitel rozhodnutí o registraci požádá referenční členský stát, aby připravil zprávu o hodnocení daného veterinárního

léčivého přípravku nebo aby, jestliže je to nutné, aktualizoval existující zprávu o hodnocení. Daný členský stát připraví nebo aktualizuje zprávu o hodnocení do 90 dnů od obdržení žádosti.

Ve stejné době, kdy se předkládá žádost podle odstavce 2, předá referenční členský stát zprávu o hodnocení členskému státu nebo členskými státy, jichž se žádost týká.

2. Aby držitel rozhodnutí o registraci získal podle postupů uvedených v této kapitole v jednom nebo více členských státech uznání rozhodnutí o registraci vydaného členským státem, předloží příslušným orgánům daného členského státu nebo členských států žádost společně s informacemi a údaji podle článku 12, čl. 13 odst. 1 a článků 14 a 25. Potvrdí, že registrační dokumentace je totožná s dokumentací přijatou referenčním členským státem, nebo upozorní na jakékoliv doplňky nebo dodatky, které může dokumentace obsahovat. V druhém případě potvrdí, že jím navržený souhrn údajů o přípravku podle článku 14 je totožný se souhrnem přijatým referenčním členským státem podle článku 25. Navíc potvrdí, že jsou všechny registrační dokumentace předložené v rámci postupu totožné.

3. Držitel rozhodnutí o registraci oznámí tuto žádost agentuře, informuje ji o dotčených členských státech a o datech předložení žádosti a pošle jí kopii rozhodnutí o registraci vydaného referenčním členským státem. Agentuře pošle také kopie všech rozhodnutí o registraci daného veterinárního léčivého přípravku případně vydaných jinými členskými státy a uvede, zda je v současné době žádost o registraci posuzována v některém členském státě.

4. Kromě výjimečného případu uvedeného v čl. 33 odst. 1 uzná každý členský stát registraci udělenou referenčním členským státem do 90 dnů od obdržení žádosti a zprávy o hodnocení. Informuje o tom referenční členský stát, ostatní členské státy, jichž se žádost týká, agenturu a držitele rozhodnutí o registraci.

Článek 33

1. Pokud má členský stát za to, že jsou důvody se domnívat, že registrace daného veterinárního léčivého přípravku může představovat riziko pro zdraví lidí nebo zvířat nebo pro životní prostředí, neprodleně informuje žadatele, referenční členský stát, všechny ostatní členské státy, jichž se žádost týká, a agenturu. Členský stát podrobně uvede své důvody a označí, jaké opatření může být potřebné k nápravě nedostatků žádosti.

2. Všechny zúčastněné členské státy maximálně usilují o dosažení dohody o opatřeních, která je třeba přijmout s ohledem na žádost. Poskytnou žadateli příležitost oznámit jeho hledisko ústně

nebo písemně. Pokud však členské státy nedosáhnou dohody ve lhůtě uvedené v čl. 32 odst. 4, předloží neprodleně záležitost agentuře, aby věc postoupila výboru k uplatnění postupu stanoveného v článku 36.

3. Dané členské státy poskytnou výboru ve lhůtě uvedené v čl. 32 odst. 4 podrobné vyjádření k bodům, ve kterých nebyly schopny dosáhnout dohody, a důvody své neshody. Kopie této informace se poskytne žadateli.

4. Jakmile je žadatel informován, že byla záležitost předložena výboru, neprodleně předá výboru kopii informací a údajů uvedených v čl. 32 odst. 2.

Článek 34

Jestliže bylo v souladu s článkem 12, čl. 13 odst. 1 a článkem 14 předloženo několik žádostí o registraci určitého veterinárního léčivého přípravku a členské státy přijaly rozdílná rozhodnutí o registraci tohoto veterinárního léčivého přípravku či o jejím pozastavení nebo zrušení, členský stát, Komise nebo držitel rozhodnutí o registraci mohou předložit záležitost výboru k uplatnění postupu stanoveného v článku 36.

Daný členský stát, držitel rozhodnutí o registraci nebo Komise jasně vymezí otázku, která se předloží výboru k přezkoumání, a případně o tom informují držitele.

Členské státy a držitel rozhodnutí o registraci předají výboru všechny dostupné informace týkající se dané záležitosti.

Článek 35

Členské státy nebo Komise nebo žadatel či držitel rozhodnutí o registraci mohou ve zvláštních případech, které se týkají zájmů Společenství, předložit záležitost výboru k uplatnění postupu stanoveného v článku 36 před rozhodnutím o žádosti o registraci nebo rozhodnutím o pozastavení či zrušení registrace nebo o jakékoliv jiné změně registrace, která se zdá nutná zejména s přihlédnutím k informacím shromážděným podle hlavy VII.

Daný členský stát nebo Komise jasně vymezí otázku, která se předloží výboru k přezkoumání, a informují držitele rozhodnutí o registraci.

Členské státy a držitel rozhodnutí o registraci předají výboru všechny dostupné informace týkající se dané záležitosti.

Článek 36

1. Odkazuje-li se na postup popsany v tomto článku, výbor přezkoumá danou záležitost a vydá odůvodněné stanovisko do 90 dnů ode dne, kdy mu byla záležitost předložena.

V případech předložených výboru v souladu s články 34 a 35 však může být tato lhůta prodloužena o 90 dnů.

V naléhavém případě může výbor na návrh svého předsedy souhlasit s uložení kratší lhůty.

2. K přezkoumání záležitosti může výbor jmenovat jednoho ze svých členů zpravodajem. Výbor může také určit jednotlivé odborníky k poradám o zvláštních otázkách. Při jmenování odborníků definuje výbor jejich úkoly a určí lhůtu pro splnění těchto úkolů.

3. V případech uvedených v člancích 33 a 34 výbor poskytne před vydáním svého stanoviska držiteli rozhodnutí o registraci příležitost podat písemně nebo ústně vysvětlení.

V případě uvedeném v článku 35 může být držitel rozhodnutí o registraci vyzván, aby se ústně či písemně vyjádřil.

Výbor může, považuje-li to za vhodné, přizvat jakoukoliv jinou osobu, aby mu poskytla informace o projednávané záležitosti.

Výbor může pozastavit lhůtu uvedenou v odstavci 1, aby držitel rozhodnutí o registraci mohl připravit vysvětlení.

4. Agentura neprodleně informuje držitele rozhodnutí o registraci, pokud výbor dojde ke stanovisku, že

- žádost nesplňuje kritéria pro registraci, nebo
- souhrn údajů o přípravku navržený žadatelem podle článku 14 by měl být změněn, nebo
- registrace by měla být udělena podmíněně s ohledem na podmínky, které jsou považovány za podstatné pro bezpečné a účinné použití veterinárního léčivého přípravku včetně farmakovigilance, nebo
- registrace by měla být pozastavena, změněna nebo zrušena.

Do 15 dnů od obdržení stanoviska může držitel rozhodnutí o registraci písemně oznámit agentuře svůj úmysl se odvolat. V takovém případě předá agentuře podrobné odůvodnění odvolání do 60 dnů od obdržení stanoviska. Do 60 dnů od

obdržení odůvodnění odvolání výbor zváží, má-li být jeho stanovisko změněno, a závěry přijaté ve věci odvolání se připojí ke zprávě o hodnocení uvedené v odstavci 5.

5. Do 30 dnů od přijetí konečného stanoviska výboru předá agentura toto stanovisko členským státům, Komisi a držiteli rozhodnutí o registraci společně se zprávou popisující hodnocení veterinárního léčivého přípravku a uvádějící důvody pro závěry výboru.

V případě stanoviska ve prospěch udělení nebo zachování registrace daného léčivého přípravku se ke stanovisku přiloží následující dokumenty:

- a) návrh souhrnu údajů o přípravku podle článku 14; v tomto souhrnu se případně zohlední rozdíly ve veterinárních podmínkách v členských státech;
- b) jakékoliv podmínky ovlivňující registraci ve smyslu odstavce 4.

Článek 37

Do 30 dnů od obdržení stanoviska připraví Komise s přihlédnutím k právním předpisům Společenství návrh rozhodnutí k dané žádosti.

V případě návrhu rozhodnutí, který předpokládá udělení registrace, se přiloží dokumenty uvedené v čl. 36 odst. 5 písm. a) a b).

Pokud výjimečně návrh rozhodnutí není v souladu se stanoviskem agentury, Komise rovněž přiloží podrobné vysvětlení důvodů rozdílu.

Návrh rozhodnutí se předá členským státům a žadateli.

Článek 38

1. Konečné rozhodnutí o žádosti se přijme postupem stanoveným v čl. 89 odst. 2.

2. Jednací řád stálého výboru zřízeného čl. 89 odst. 1 se upraví tak, aby bylo přihlédnuto k úkolům, které jsou mu přiděleny v této kapitole.

Tyto úpravy zahrnují:

- s výjimkou případů uvedených ve třetím pododstavci článku 37 se stanovisko stálého výboru vydá písemně,

- každý členský stát je oprávněn nejméně do 28 dnů předat Komisi písemné připomínky k návrhu rozhodnutí,
- každý členský stát může písemně požádat, aby byl návrh rozhodnutí projednán stálým výborem, přičemž podrobně uvede své důvody.

Pokud písemné připomínky členského státu podle názoru Komise vyvolávají důležité nové otázky vědecké nebo technické povahy, kterými se stanovisko agentury nezabývalo, pozastaví předseda postup a vrátí agentuře k dalšímu zvážení.

Prováděcí opatření pro tento odstavec přijme Komise postupem podle čl. 89 odst. 2.

3. Rozhodnutí podle odstavce 1 se oznámí členským státům, kterých se věc týká, a držitelé rozhodnutí o registraci. Členské státy buď udělí, nebo zruší registraci či provedou změnu v registraci, jak je třeba pro dosažení souladu s rozhodnutím, do 30 dnů od jeho oznámení. Informují o tom Komisi a agenturu.

Článek 39

1. Jakákoliv žádost držitele rozhodnutí o registraci o změnu registrace, která byla udělena podle ustanovení této kapitoly, se předloží všem členským státům, které daný veterinární léčivý přípravek dříve zaregistrovaly.

Komise přijme po poradě s agenturou vhodná opatření pro hodnocení změn registrace.

Tato opatření zahrnou oznamovací systém nebo správní postupy pro malé změny a přesně vymezí pojem „malá změna“.

Tato opatření přijme Komise formou prováděcího nařízení postupem podle čl. 89 odst. 2.

2. Postup uvedený v člancích 36, 37 a 38 se použije obdobně pro změny registrace v případě arbitráže předložené Komisi.

Článek 40

1. Pokud se členský stát domnívá, že pro ochranu zdraví lidí nebo zvířat nebo životního prostředí je nutná změna registrace udělené v souladu s ustanoveními této kapitoly, nebo že je nutné pozastavení či zrušení registrace, předloží tento členský stát neprodleně záležitost agentuře k uplatnění postupů stanovených v člancích 36, 37 a 38.

2. Aniž jsou dotčena ustanovení článku 35, může členský stát ve výjimečných případech, kdy je pro ochranu zdraví lidí nebo zvířat nebo životního prostředí nezbytné rychlé opatření, až do přijetí konečného rozhodnutí pozastavit uvádění na trh a používání daného veterinárního léčivého přípravku na svém území. Nejpozději následující pracovní den informuje Komisi a ostatní členské státy o důvodech svého jednání.

Článek 41

Články 39 a 40 se použijí obdobně na veterinární léčivé přípravky zaregistrované členskými státy před 1. lednem 1995 na základě stanoviska výboru vydaného podle článku 4 směrnice 87/22/EHS.

Článek 42

1. Agentura zveřejní výroční zprávu o uplatňování postupů uvedených v této kapitole a předá tuto zprávu pro informaci Evropskému parlamentu a Radě.

2. Před 1. lednem 2001 Komise zveřejní podrobnou zprávu o uplatňování postupů uvedených v této kapitole a navrhne případné změny potřebné pro zlepšení těchto postupů.

Rada rozhodne za podmínek stanovených Smlouvou o návrhu Komise do jednoho roku od jeho předložení.

Článek 43

Ustanovení článků 31 až 38 se nevztahují na homeopatické veterinární léčivé přípravky uvedené v čl. 19 odst. 2.

HLAVA IV

VÝROBA A DOVOZ

Článek 44

1. Členské státy přijmou veškerá vhodná opatření, aby výroba veterinárních léčivých přípravků na jejich území podléhala povolení. Toto povolení výroby se vyžaduje i pro veterinární léčivé přípravky určené pro vývoz.

2. Povolení uvedené v odstavci 1 se vyžaduje jak pro úplnou, tak pro dílčí výrobu a pro různé postupy přebalování, balení nebo úpravy balení.

Toto povolení se však nepožaduje pro přípravu, přebalování, změny v balení nebo pro úpravu balení, pokud jsou tyto postupy prováděny pouze za účelem výdeje lékárníky v lékárnách vydávajících léčivé přípravky nebo osobami, kterým bylo v členských státech právními předpisy povoleno takové postupy provádět.

3. Povolení uvedené v odstavci 1 se rovněž požaduje pro dovoz do členského státu ze třetích zemí; tato hlava a článek 83 se na takový dovoz použijí stejně jako na výrobu.

Členské státy přijmou veškerá vhodná opatření, aby byla k veterinárním léčivým přípravkům, které se dostávají na jejich území ze třetí země a jsou určeny pro jiný členský stát, přiložena kopie povolení uvedeného v odstavci 1.

Článek 45

Aby žadatel získal povolení výroby, musí splnit alespoň tyto požadavky:

- a) specifikovat veterinární léčivé přípravky a lékové formy, které mají být vyráběny nebo dováženy, a také místo, kde mají být vyráběny a/nebo kontrolovány;
- b) mít k dispozici pro výrobu nebo dovoz výše uvedených veterinárních léčivých přípravků vhodné a dostatečné prostory, technické vybavení a kontrolní zařízení vyhovující požadavkům právních předpisů, které daný členský stát stanoví jak pro výrobu a kontrolu, tak pro skladování přípravků v souladu s článkem 24;
- c) mít k dispozici služby alespoň jedné kvalifikované osoby ve smyslu článku 52.

Žadatel ve své žádosti uvede údaje dokládající splnění výše uvedených požadavků.

Článek 46

1. Příslušný orgán členského státu nevydá povolení výroby, dokud se prostřednictvím šetření provedeného svými zástupci nepřesvědčí o správnosti údajů poskytnutých podle článku 45.

2. Za účelem zajištění souladu s požadavky uvedenými v článku 45 může být povolení podmíněno splněním určitých závazků uložených buď při udělení povolení, nebo později.

3. Povolení platí pouze pro prostory uvedené v žádosti a pro veterinární léčivé přípravky a lékové formy uvedené v téže žádosti.

Článek 47

Členské státy přijmou veškerá vhodná opatření, aby doba potřebná k udělení povolení výroby nepřekročila 90 dnů ode dne, kdy příslušný orgán obdržel žádost.

Článek 48

Jestliže držitel povolení výroby žádá o změnu kteréhokoliv z údajů uvedených v čl. 45 odst. 1 písm. a) a b), doba potřebná pro vyřízení tohoto požadavku nesmí překročit 30 dnů. Ve výjimečných případech může být tato lhůta prodloužena na 90 dnů.

Článek 49

Příslušný orgán členského státu může od žadatele vyžadovat další informace týkající se údajů předložených podle článku 45 a kvalifikované osoby uvedené v článku 52; pokud příslušný orgán využije tohoto práva, lhůty uvedené v článcích 47 a 48 se pozastaví, dokud nejsou dodány požadované doplňující údaje.

Článek 50

Držitel povolení výroby je povinen alespoň

- a) mít k dispozici pracovníky, kteří splňují požadavky právních předpisů platných v daném členském státě týkající se výroby a kontrol;
- b) zacházet s registrovanými veterinárními léčivými přípravky jen v souladu s právními předpisy daných členských států;
- c) předem oznámit příslušnému orgánu jakékoliv zamýšlené změny kteréhokoliv z údajů předložených podle článku 45; příslušný orgán musí být v každém případě okamžitě informován, pokud je kvalifikovaná osoba uvedená v článku 52 neočekávaně nahrazena;
- d) umožnit zástupcům příslušného orgánu daného členského státu kdykoli přístup do svých prostor;
- e) umožnit kvalifikované osobě uvedené v článku 52 vykonávat své povinnosti, například jí dát k dispozici veškerá potřebná zařízení;
- f) dodržovat zásady a pokyny pro správnou výrobní praxi pro veterinární léčivé přípravky, jak je stanovuje právo Společenství;
- g) uchovávat podrobné záznamy o veškerých jím dodávaných veterinárních léčivých přípravcích, včetně vzorků, v souladu s právními předpisy zemí, pro které jsou přípravky určeny. Ohledně každé transakce, ať jde o transakci prováděnou za úplatu či nikoliv, se zaznamenávají alespoň tyto informace:

— datum,

— název veterinárního léčivého přípravku,

- dodané množství,
- jméno a adresa příjemce,
- číslo šarže.

Tyto záznamy se uchovávají k dispozici pro účely inspekce příslušnými orgány po dobu nejméně tří let.

Článek 51

Zásady a pokyny pro správnou výrobní praxi pro veterinární léčivé přípravky podle čl. 50 písm. f) se přijmou formou směrnice postupem podle čl. 89 odst. 2.

Podrobné pokyny v souladu s uvedenými zásadami Komise zveřejní a v případě potřeby pozmění tak, aby bylo přihlédnuto k vědeckému a technickému pokroku.

Článek 52

1. Členské státy přijmou veškerá vhodná opatření, aby měl držitel povolení výroby trvale a nepřetržitě k dispozici služby nejméně jedné kvalifikované osoby, která splňuje podmínky stanovené v článku 53 a která je odpovědná zejména za plnění povinností vymezených v článku 55.

2. Jestliže držitel povolení splňuje osobně podmínky stanovené v článku 53, může převzít odpovědnost podle odstavce 1 sám.

Článek 53

1. Členské státy zajistí, aby kvalifikovaná osoba uvedená v článku 52 splňovala minimální podmínky kvalifikace stanovené v odstavcích 2 a 3.

2. Kvalifikovaná osoba musí být držitelem diplomu, osvědčení nebo jiného dokladu o dosažení kvalifikaci udělovaného při ukončení vysokoškolského studia nebo studia uznaného daným členským státem za rovnocenné, zahrnujícího alespoň čtyři roky teoretické a praktické výuky v jednom z následujících vědních oborů: farmacie, lékařství, veterinární lékařství, chemie, farmaceutická chemie a technologie, biologie.

Minimální doba trvání vysokoškolského studia může však být tři a půl roku, pokud po studiu následuje období teoretického a praktického výcviku trvajících alespoň jeden rok a zahrnujícího výcvikové období alespoň šesti měsíců v lékárně otevřené pro veřejnost, ukončeného zkouškou na vysokoškolské úrovni.

Pokud v členském státě existují současně dvě vysokoškolská studia nebo dvě studia státem uznaná za rovnocenná a pokud jedno z nich trvá čtyři roky a druhé tři roky, splňuje podmínku trvání uvedenou ve druhém pododstavci i tříleté studium vedoucí

k diplomu, osvědčení nebo jinému dokladu o dosažení kvalifikace udělovanému při ukončení vysokoškolského studia nebo studia uznaného za rovnocenné, pokud jsou diplomy, osvědčení nebo jiné doklady o dosažení kvalifikace udělované při ukončení obou studií uznávány daným státem za rovnocenné.

Studium musí zahrnovat teoretickou a praktickou výuku alespoň těchto základních předmětů:

- aplikovaná fyzika,
- obecná a anorganická chemie,
- organická chemie,
- analytická chemie,
- farmaceutická chemie včetně analýzy léčivých přípravků,
- obecná a aplikovaná biochemie (lékařská),
- fyziologie,
- mikrobiologie,
- farmakologie,
- farmaceutická technologie,
- toxikologie,
- farmakognosie (výuka složení a účinků přírodních účinných látek rostlinného a živočišného původu).

Výuka těchto předmětů by měla být natolik vyvážená, aby umožnila dané osobě plnit povinnosti uvedené v článku 55.

Pokud některé diplomy, osvědčení nebo jiné doklady o dosažení kvalifikace uvedené v prvním pododstavci nesplňují kritéria stanovená v tomto odstavci, příslušný orgán členského státu se ujistí, že daná osoba prokazuje, že má v daných předmětech znalosti požadované pro výrobu a kontrolu veterinárních léčivých přípravků.

3. Kvalifikovaná osoba musí mít alespoň dvouletou praktickou zkušenost v jednom nebo více podnicích, které mají povolení výroby léčivých přípravků, v oboru kvalitativní analýzy léčivých přípravků, kvantitativní analýzy účinných látek a zkoušení a kontrol nezbytných k zajištění jakosti veterinárních léčivých přípravků.

Délka praktické zkušenosti může být zkrácena o jeden rok, pokud vysokoškolské studium trvá alespoň pět let, a o rok a půl, pokud studium trvá alespoň šest let.

Článek 54

1. Osoba vykonávající v členském státě činnosti osoby uvedené v článku 52 v době, kdy začala být používána směrnice

81/851/EHS, je oprávněna pokračovat v daném státě ve vykonávání těchto činností, aniž by splňovala ustanovení článku 53.

2. Držitel diplomu, osvědčení nebo jiného dokladu o dosažení kvalifikace udělovaného při ukončení vysokoškolského studia nebo studia uznaného daným členským státem za rovnocenné ve vědním oboru, který mu umožňuje vykonávat činnost osoby uvedené v článku 52 v souladu s právními předpisy daného státu, může, jestliže zahájil studium před 9. říjnem 1981, být považován za způsobilého vykonávat v daném státě povinnosti osoby uvedené v článku 52 za předpokladu, že před 9. říjnem 1991 vykonával alespoň po dobu dvou let v jednom nebo více podnicích, kterým bylo uděleno povolení výroby, následující činnosti: dozor při výrobě a/nebo kvalitativní a kvantitativní analýzy účinných látek a zkoušení a kontroly nezbytné k zajištění jakosti léčivých přípravků, a to pod přímým dohledem osoby uvedené v článku 52.

Jestliže daná osoba získala praktické zkušenosti uvedené v prvním pododstavci před 9. říjnem 1971, požaduje se, aby bezprostředně před vykonáváním těchto činností ukončila další jednoletou praktickou zkušenost v souladu s podmínkami uvedenými v prvním pododstavci.

Článek 55

1. Členské státy přijmou veškerá vhodná opatření, aby kvalifikovaná osoba uvedená v článku 52, aniž je dotčen její vztah k držitelovi povolení výroby, byla v souvislosti s postupy uvedenými v článku 56 odpovědná za zabezpečení toho, aby

a) v případě veterinárních léčivých přípravků vyráběných v daném členském státě byla každá šarže veterinárních léčivých přípravků vyrobena a kontrolována v souladu s právními předpisy platnými v daném členském státě a v souladu s požadavky registrace;

b) v případě veterinárních léčivých přípravků pocházejících ze třetích zemí byla každá výrobní šarže podrobena v dovážejícím členském státě úplné kvalitativní analýze, kvantitativní analýze alespoň všech účinných látek a jakýmkoli dalším zkouškám nebo kontrolám nezbytným k zajištění jakosti veterinárních léčivých přípravků v souladu s požadavky registrace.

Šarže veterinárních léčivých přípravků, které byly podrobeny takovýmto kontrolám v členském státě, jsou při uvedení na trh v jiném členském státě osvobozeny od kontrol, pokud jsou k nim připojeny protokoly o kontrole podepsané kvalifikovanou osobou.

2. Pokud byla v případě veterinárních léčivých přípravků dovážených ze třetí země Společenstvím učiněna s vyvážející

zemí příslušná ujednání zaručující, že výrobce léčivého přípravku uplatňuje standardy správné výrobní praxe, které jsou přinejmenším rovnocenné standardům stanoveným Společenstvím, a že kontroly uvedené v odst. 1 písm. b) jsou prováděny ve vyvážející zemi, může být kvalifikovaná osoba zproštěna odpovědnosti za provedení takových kontrol.

3. Ve všech případech, a zejména, jsou-li veterinární léčivé přípravky propouštěny k prodeji, osvědčí kvalifikovaná osoba v registru nebo v rovnocenném dokumentu stanoveném k tomuto účelu, že každá výrobní šarže odpovídá ustanovením tohoto článku; uvedený registr nebo rovnocenný dokument se průběžně aktualizuje podle prováděných činností a je k dispozici zástupcům příslušného orgánu po dobu stanovenou předpisy daného členského státu, v každém případě nejméně po dobu pěti let.

Článek 56

Členské státy zajistí plnění povinností kvalifikovaných osob uvedených v článku 52 buď prostřednictvím odpovídajících správních opatření nebo tím, že takové osoby podřídí profesnímu kodexu.

Členské státy mohou stanovit, že se funkce takové osoby v případě zahájení správního nebo disciplinárního řízení proti ní pro zanedbání jejích povinností pozastavuje.

Článek 57

Ustanovení této hlavy jsou použitelná také pro homeopatické léčivé přípravky.

HLAVA V

OSNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Článek 58

1. Následující údaje, které musí být v souladu s údaji a dokumenty předloženými podle článku 12 a čl. 13 odst. 1 a které musí být schváleny příslušným orgánem, musí být uvedeny čitelně na vnitřních a vnějších obalech léčivých přípravků:

a) název veterinárního léčivého přípravku, kterým může být obchodní název nebo nechráněný název ve spojení s ochrannou známkou nebo jménem výrobce, nebo odborný název nebo vzorek ve spojení s ochranou známkou nebo jménem výrobce.

Pokud je zvláštní název léčivého přípravku obsahujícího pouze jednu účinnou látku obchodním názvem, musí být tento název čitelně doplněn mezinárodním nechráněným názvem doporučeným Světovou zdravotnickou organizací, pokud takový název existuje, nebo pokud takový název neexistuje, obvyklým nechráněným názvem;

- b) kvalitativně a kvantitativně vyjádřený obsah účinných látek v jednotce dávky nebo podle podávané formy v daném objemu či hmotnosti, za použití mezinárodních nechráněných názvů doporučených Světovou zdravotnickou organizací, pokud takové názvy existují, nebo pokud takové názvy neexistují, obvyklými nechráněnými názvy;
- c) číslo výrobní šarže;
- d) číslo registrace;
- e) jméno nebo firma a adresa nebo sídlo držitele rozhodnutí o registraci a výrobce, pokud se liší;
- f) druh zvířat, pro která je veterinární léčivý přípravek určen; způsob a cesta podání;
- g) v případě veterinárních léčivých přípravků podávaných zvířatům určeným k produkci potravin ochranná lhůta, a to i pokud je rovna nule;
- h) srozumitelně uvedené datum ukončení použitelnosti;
- i) v případě potřeby zvláštní opatření pro skladování;
- j) v případě potřeby zvláštní opatření pro odstraňování nepoužitých léčivých přípravků nebo odpadu z léčivých přípravků;
- k) v případě potřeby údaje, které musí být uvedeny podle čl. 26 odst. 1;
- l) slova „pouze pro léčbu zvířat“.

2. Léková forma a obsah vyjádřený jako hmotnost, objem nebo počet dávek může být uveden pouze na vnějším obalu.

3. Na údaje uvedené v odst. 1 písm. b) se, pokud jde o kvalitativní a kvantitativní složení veterinárních léčivých přípravků s ohledem na účinné látky, vztahují ustanovení přílohy 1 části 1 oddílu A.

4. Údaje uvedené v odst. 1 písm. f) až l) se na vnějším a vnitřním obalu léčivých přípravků uvádějí v jazyce nebo jazycích země, ve které jsou uváděny na trh.

Článek 59

1. Jedná-li se o ampule, uvádějí se údaje uvedené v čl. 58 odst. 1 na vnějším obalu. Na vnitřních obalech se nezbytně uvedou pouze následující údaje:

- název veterinárního léčivého přípravku,
- množství účinných látek,
- cesta podání,
- číslo výrobní šarže,
- datum použitelnosti,
- slova „pouze pro léčbu zvířat“.

2. V případě malých jednodávkových vnitřních obalů, jiných než ampule, na kterých není možné uvést údaje uvedené v odstavci 1, se požadavky čl. 58 odst. 1, 2 a 3 vztahují pouze na vnější obal.

3. Údaje uvedené v odst. 1 třetí a šesté odrážce se na vnějším a vnitřním obalu léčivých přípravků uvádějí v jazyce nebo jazycích země, ve které jsou uváděny na trh.

Článek 60

Pokud vnější obal neexistuje, uvedou se všechny údaje, které mají být na takovém obalu podle článku 58 a 59, na vnitřním obalu.

Článek 61

1. Balení každého veterinárního léčivého přípravku musí povinně obsahovat příbalovou informaci, pokud nejsou všechny informace požadované v tomto článku uvedené přímo na vnějším nebo vnitřním obalu. Členské státy přijmou veškerá vhodná opatření, aby se příbalová informace vztahovala výlučně k veterinárnímu léčivému přípravku, ke kterému je přiložena. Příbalová informace musí být v úředním jazyce nebo úředních jazycích členského státu, ve kterém je léčivý přípravek uváděn na trh.

2. Příbalová informace obsahuje alespoň následující informace, které musí být v souladu s údaji a dokumenty předloženými podle článku 12 a čl. 13 odst. 1 a musí být schváleny příslušnými orgány:

- a) jméno nebo firma a adresa nebo sídlo držitele rozhodnutí o registraci a výrobce, pokud se liší;
- b) název veterinárního léčivého přípravku a uvedení jeho účinných látek vyjádřených kvalitativně a kvantitativně.

Pokud existují, použijí se vždy mezinárodní nechráněné názvy doporučené Světovou zdravotnickou organizací;

- c) léčebné indikace;
- d) kontraindikace a nežádoucí účinky, pokud jsou tyto údaje nutné pro použití veterinárního léčivého přípravku;

- e) druh zvířat, pro které je veterinární léčivý přípravek určen, dávkování u jednotlivých druhů, způsob a cesta podání a informace o správném podávání, pokud jsou potřeba;
- f) u veterinárních léčivých přípravků podávaných zvířatům určeným k produkci potravin ochranná lhůta, a to i pokud je rovna nule;
- g) v případě potřeby zvláštní opatření pro skladování;
- h) v případě potřeby údaje, které musejí být uvedeny podle čl. 26 odst. 1;
- i) v případě potřeby zvláštní opatření pro odstraňování nepoužitých léčivých přípravků nebo odpadu z léčivých přípravků.

3. Údaje podle odstavce 2 musí být uvedeny v jazyce nebo v jazycích země, ve které je přípravek uváděn na trh. Ostatní informace se od těchto údajů zřetelně oddělí.

Článek 62

Pokud nejsou ustanovení této hlavy dodržována a výzva doručená dotčené osobě zůstane bez účinku, mohou příslušné orgány členských států pozastavit nebo zrušit registraci.

Článek 63

Ustanoveními této hlavy nejsou dotčeny požadavky členských států týkající se podmínek pro dodávky veřejnosti, uvádění cen na veterinárních léčivých přípravcích a práv průmyslového vlastnictví.

Článek 64

1. Homeopatické veterinární léčivé přípravky se, aniž je dotčen odstavec 2, označují v souladu s ustanoveními této hlavy a na obalu se jasně a čitelně označují slovy „homeopatický veterinární léčivý přípravek“.

2. Kromě zřetelného uvedení slov „homeopatický veterinární léčivý přípravek bez schválené léčebné indikace“ se v označení na obalu a případně v příbalové informaci léčivých přípravků podle čl. 17 odst. 1 uvedou následující, a žádné další, informace:

- vědecký název základní látky nebo základních látek, za kterým následuje stupeň ředění s užitím symbolů lékopisu použitého v souladu s čl. 1 odst. 8,
- jméno a adresa držitele rozhodnutí o registraci, případně výrobce,
- způsob podání a v případě nutnosti cesta podání,
- srozumitelně uvedené datum ukončení použitelnosti (měsíc, rok),

- léková forma,
- obsah prodejního balení,
- v případě potřeby zvláštní opatření pro skladování,
- cílové druhy zvířat,
- zvláštní upozornění, pokud je pro léčivý přípravek nezbytné,
- číslo výrobní šarže,
- číslo registrace.

HLAVA VI

VLASTNĚNÍ, DISTRIBUCE A VÝDEJ VETERINÁŘÍCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ

Článek 65

1. Členské státy přijmou veškerá vhodná opatření, aby distribuce veterinárních léčivých přípravků podléhala držení povolení a aby doba nutná pro vydání tohoto povolení nepřekročila 90 dnů ode dne, kdy příslušný orgán obdržel žádost.

Členské státy mohou vyloučit dodávky malých množství veterinárních léčivých přípravků od jednoho maloobchodního dodavatele druhému z oblasti působnosti definice distribuce.

2. K získání povolení distribuce musí mít žadatel technicky způsobilé pracovníky a vhodné a dostatečné prostory splňující požadavky stanovené v příslušném členském státě pro skladování veterinárních léčivých přípravků a zacházení s nimi.

3. Držitel povolení distribuce musí mít povinnost uchovávat podrobné záznamy. O každé operaci s obdrženími nebo odeslanými léčivými přípravky se zaznamenávají alespoň tyto informace:

- a) datum;
- b) přesná identifikace veterinárního léčivého přípravku;
- c) číslo výrobní šarže, datum použitelnosti;
- d) obdržené nebo odeslané množství;
- e) jméno a adresa dodavatele nebo příjemce.

Nejméně jedenkrát ročně se provede podrobná kontrola ke srovnání obdržených a odeslaných dodávek léčivých přípravků se zásobami, které jsou aktuálně na skladě, a zaznamenají se veškeré nesrovnalosti.

Tyto záznamy se uchovávají k dispozici příslušným orgánům pro účely inspekce po dobu nejméně tří let.

4. Členské státy přijmou veškerá vhodná opatření, aby distributoři dodávali veterinární léčivé přípravky pouze osobám, které mají povolení provozovat maloobchodní činnosti v souladu s článkem 66, nebo jiným osobám, které jsou v souladu s právními předpisy oprávněny od distributorů veterinární léčivé přípravky získávat.

Článek 66

1. Členské státy přijmou veškerá vhodná opatření, aby maloobchodní dodávky veterinárních léčivých přípravků byly prováděny pouze osobami, které jsou oprávněny takové operace provádět na základě právních předpisů příslušného členského státu.

2. Veškeré osoby oprávněné podle odstavce 1 prodávat veterinární léčivé přípravky musí mít povinnost uchovávat podrobné záznamy. U každé příjmové nebo výdejní operace se zaznamenávají tyto informace:

- a) datum;
- b) přesná identifikace veterinárního léčivého přípravku;
- c) číslo výrobní šarže;
- d) obdržené nebo odeslané množství;
- e) jméno a adresa dodavatele nebo příjemce;
- f) případně jméno a adresa veterinárního lékaře vystavujícího předpis a kopie předpisu.

Nejméně jedenkrát ročně se provede podrobná kontrola ke srovnání obdržených a odeslaných dodávek léčivých přípravků se zásobami, které jsou aktuálně na skladě, a zaznamenají se veškeré nesrovnalosti.

Tyto záznamy se uchovávají k dispozici příslušným orgánům pro účely inspekce po dobu nejméně tří let.

3. Členské státy mohou omezit rozsah požadavků na podrobné záznamy podle odstavce 2. Tyto požadavky se však vždy použijí v případě veterinárních léčivých přípravků pro podání zvířatům určeným k produkci potravin, jejichž výdej je vázán na veterinární předpis nebo v jejichž případě musí být dodržena ochranná lhůta.

4. Nejpozději 1. ledna 1992 sdělí členské státy Komisi seznam veterinárních léčivých přípravků, které jsou dostupné bez předpisu.

Poté, co vezme v úvahu sdělení členských států, Komise posoudí, zda by měla být navržena vhodná opatření pro sestavení seznamu takovýchto veterinárních léčivých přípravků na úrovni Společenství.

Článek 67

Aniž jsou dotčeny přísnější předpisy Společenství nebo vnitrostátní předpisy, které se týkají výdeje veterinárních léčivých přípravků, a v zájmu ochrany zdraví lidí a zvířat se předpis vyžaduje pro výdej následujících veterinárních léčivých přípravků veřejnosti:

- a) přípravků, jejichž dodávky nebo používání podléhají úředním omezením, jako jsou
 - omezení vyplývající z provádění příslušných úmluv Organizace spojených národů o omamných a psychotropních látkách,
 - omezení používání veterinárních léčivých přípravků vyplývající z právních předpisů Společenství;
- b) přípravků, u nichž musí veterinární lékař přijímat zvláštní opatření, aby se vyvaroval zbytečného rizika pro
 - cílové druhy,
 - osoby podávající přípravek zvířeti,
 - spotřebitele potravin získaných z léčených zvířat,
 - životní prostředí;
- c) přípravků určených pro léčbu patologických procesů, které vyžadují přesné předchozí stanovení diagnózy nebo jejichž použití může vyvolat účinky, které znesnadňují následná diagnostická nebo léčebná opatření nebo jsou jejich překážkou;
- d) individuálně připravených léčivých přípravků určených pro zvířata.

Kromě toho se předpis vyžaduje pro nové veterinární léčivé přípravky obsahující účinnou látku, která byla registrována pro použití ve veterinárním léčivém přípravku po dobu méně než pěti let, pokud se s ohledem na informace a údaje předložené žadatelem nebo zkušenosti získané s praktickým používáním veterinárního léčivého přípravku příslušné orgány dostatečně neujistí, že se neuplatňuje žádné z kritérií uvedených v prvním pododstavci písmenech a) až d).

Článek 68

1. Členské státy přijmou veškerá nezbytná opatření, aby veterinární léčivé přípravky nebo látky, které mohou být použity jako veterinární léčivé přípravky a mají anabolické, protinfekční, protiparazitární, protizánětlivé, hormonální nebo psychotropní vlastnosti, vlastnily nebo kontrolovaly pouze osoby, které jsou k tomu oprávněny podle platných vnitrostátních právních předpisů.

2. Členské státy vedou seznam výrobců a osob zajišťujících obchodní operace, které jsou oprávněny vlastnit účinné látky,

keré mohou být použity pro výrobu veterinárních léčivých přípravků a mají vlastnosti uvedené v odstavci 1. Tyto osoby vedou podrobné záznamy o všech operacích s látkami, které mohou být použity pro výrobu veterinárních léčivých přípravků, a uchovávají tyto záznamy k dispozici příslušným orgánům pro účely inspekce po dobu nejméně tří let.

3. Veškeré změny v seznamu látek uvedených v odstavci 1 se přijímají postupem podle čl. 89 odst. 2.

Článek 69

Členské státy zajistí, aby majitelé nebo chovatelé zvířat určených k produkci potravin mohli předložit důkaz o nákupu, držení a podávání veterinárních léčivých přípravků obsahujících látky uvedené v článku 68. Členské státy mohou rozšířit tuto povinnost na další veterinární léčivé přípravky.

Členské státy mohou zejména požadovat uchovávání záznamů poskytujících alespoň následující informace:

- a) datum;
- b) název veterinárního léčivého přípravku;
- c) množství;
- d) jméno a adresu dodavatele léčivého přípravku;
- e) identifikaci ošetřených zvířat.

Článek 70

Aniž jsou dotčeny články 9 a 67, členské státy zajistí, aby veterinární lékaři poskytující služby v jiném členském státě mohli mít u sebe a mohli podávat zvířatům malá množství, jež nepřekračují denní potřebu, předem zhotovených veterinárních léčivých přípravků, kromě imunologických veterinárních léčivých přípravků, neregistrovaných v členském státě, ve kterém službu vykonává (dále jen hostitelský členský stát), a to při splnění těchto podmínek:

- a) registrace podle článků 5, 7 a 8 byla udělena příslušnými orgány členského státu, ve kterém je veterinární lékař usazen;
- b) veterinární lékař převáží veterinární léčivé přípravky v původním obalu výrobce;
- c) veterinární léčivé přípravky určené k podání zvířatům určeným k produkci potravin mají shodné kvalitativní a kvantitativní složení účinných látek jako léčivé přípravky registrované podle článků 5, 7 a 8 v hostitelském členském státě;
- d) veterinární lékař poskytující služby v jiném členském státě se seznámí se správnou veterinární praxí uplatňovanou v tomto členském státě a zajistí, aby byla dodržena ochranná lhůta uvedená v označení na obalu daného veterinárního léčivého

přípravku, ledaže lze odůvodněně očekávat, že ví o tom, že ke splnění správné veterinární praxe by měla být stanovena delší ochranná lhůta;

- e) veterinární lékař neposkytne veterinární léčivý přípravek majiteli nebo chovateli zvířat ošetřovaných v hostitelském členském státě, pokud to není na základě pravidel hostitelského členského státu přípustné. V takovém případě smí nicméně přípravek poskytnout pouze pro zvířata, která jsou v jeho péči, a pouze v minimálních množstvích nezbytných k dokončení léčby dotčených zvířat;
- f) veterinární lékař vede podrobné záznamy o ošetřovaných zvířatech, stanovené diagnóze, podávaných veterinárních léčivých přípravcích, podávané dávce, délce trvání léčby a použité ochranné lhůtě. Tyto záznamy uchová k dispozici příslušným orgánům hostitelského členského státu pro účely inspekce po dobu nejméně tří let.
- g) převažující typ a množství veterinárních léčivých přípravků, které má veterinární lékař u sebe, obecně nepřesahuje denní potřebu podle správné veterinární praxe.

Článek 71

1. Pokud neexistují zvláštní právní předpisy Společenství o používání imunologických veterinárních léčivých přípravků pro likvidaci a tlumení nálezů zvířat, může členský stát v souladu se svými vnitrostátními právními předpisy zakázat výrobu, dovoz, vlastnictví, prodej, dodávání a/nebo používání imunologických veterinárních léčivých přípravků na celém svém území nebo jeho části, pokud je zjištěno, že

- a) podávání přípravku zvířatům ovlivní provádění vnitrostátního programu pro diagnostiku, tlumení nebo likvidaci nálezů zvířat nebo způsobí obtíže při osvědčování nepřítomnosti kontaminace v živých zvířatech nebo v potravinách nebo dalších produktech získaných z léčených zvířat;
- b) onemocnění, vůči němuž má přípravek navodit imunitu, se v zásadě na daném území nevyskytuje.

2. Příslušné orgány členských států informují Komisi o všech případech použití odstavce 1.

HLAVA VII

FARMAKOVIGILANCE

Článek 72

1. Členské státy učiní veškerá vhodná opatření, aby podpořily hlášení podezření na nežádoucí účinky veterinárních léčivých přípravků příslušným orgánům.

2. Členské státy mohou uložit praktickým veterinárním lékařům a dalším zdravotnickým pracovníkům zvláštní povinnosti týkající se hlášení podezření na závažné nebo neočekávané nežádoucí účinky a na nežádoucí účinky u člověka, zejména, je-li takové hlášení podmínkou registrace.

Článek 73

K tomu, aby zajistily přijímání příslušných regulačních rozhodnutí týkajících se veterinárních léčivých přípravků registrovaných ve Společenství s ohledem na informace získané o podezřeních na nežádoucí účinky veterinárních léčivých přípravků za běžných podmínek používání, vytvoří členské státy systém veterinární farmakovigilance. Tento systém se využije ke shromažďování informací užitečných pro dozor nad veterinárními léčivými přípravky se zvláštním zřetelem k nežádoucím účinkům, které se mohou objevit u zvířat a u člověka v souvislosti s použitím veterinárních léčivých přípravků, a k vědeckému vyhodnocování takových informací.

Takové informace se porovnávají s údaji o objemu prodaných a předepsaných veterinárních léčivých přípravků.

V rámci tohoto systému se také vezmou v úvahu všechny dostupné informace o chybějícím očekávaném účinku, používání mimo rozsah rozhodnutí o registraci, sledování dostatečnosti ochranné lhůty a o možných problémech pro životní prostředí, které vznikají v důsledku použití přípravku, které jsou vykládány v souladu s pokyny Komise uvedenými v čl. 77 odst. 1 a které mohou mít vliv na hodnocení jeho prospěšnosti a rizik.

Článek 74

Držitel rozhodnutí o registraci musí mít trvale a nepřetržitě k dispozici příslušně kvalifikovanou osobu odpovědnou za farmakovigilanci.

Tato kvalifikovaná osoba je odpovědná za

- a) vytvoření a udržování systému, který zajistí, aby informace o všech podezřeních na nežádoucí účinky hlášené zaměstnancům společnosti, včetně jejich obchodních zástupců, shromažďovány a porovnávány tak, aby byly dostupné alespoň na jednom místě ve Společenství;
- b) vypracování zpráv podle článku 75 pro příslušné orgány v takové formě, která může být stanovena těmito orgány v souladu s pokynem uvedeným v čl. 77 odst. 1;
- c) zajištění toho, aby byla úplně a rychle zodpovězena každá žádost příslušných orgánů o poskytnutí doplňujících informací nezbytných pro hodnocení prospěšnosti a rizik

veterinárního léčivého přípravku, včetně poskytnutí informace o objemu prodeje nebo předepisování daného veterinárního léčivého přípravku;

- d) poskytování jakýchkoli dalších informací významných pro hodnocení prospěšnosti a rizik veterinárního léčivého přípravku příslušným orgánům, včetně příslušných informací o poregistračních studiích bezpečnosti.

Článek 75

1. Držitel rozhodnutí o registraci vede podrobné záznamy o všech podezřeních na nežádoucí účinky, které se vyskytnou ve Společenství nebo ve třetí zemi.

2. Držitel rozhodnutí o registraci zaznamenává a hlásí všechna podezření na závažné nežádoucí účinky a na nežádoucí účinky u člověka, které souvisejí s použitím veterinárního léčivého přípravku a o kterých lze odůvodněně předpokládat, že mu jsou známy, nebo na ně byl upozorněn, neprodleně příslušnému orgánu členského státu, na jehož území případ nastal, a to nejpozději do 15 kalendářních dnů od obdržení informace.

3. Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, aby všechna podezření na závažné a neočekávané nežádoucí účinky a nežádoucí účinky u člověka, která se vyskytnou na území třetí země, byla neprodleně hlášena podle pokynu uvedeného v čl. 77 odst. 1 tak, aby byla dostupná agentuře a příslušným orgánům členských států, kde je léčivý přípravek registrován, a to nejpozději do 15 kalendářních dnů od obdržení informace.

4. V případě veterinárních léčivých přípravků, které byly posouzeny v rámci působnosti směrnice 87/22/EHS nebo pro něž bylo použito postupů vzájemného uznávání podle článků 21 a 22 a čl. 32 odst. 4 této směrnice, a veterinárních léčivých přípravků, u kterých bylo využito postupů podle článků 36, 37 a 38 této směrnice, držitel rozhodnutí o registraci dále zajistí, aby všechna podezření na závažné nežádoucí účinky vyskytující se ve Společenství byla hlášena ve formátu a ve lhůtách dohodnutých s referenčním členským státem nebo s příslušným orgánem zastupujícím referenční členský stát takovým způsobem, aby byla referenčnímu členskému státu dostupná.

5. Pokud nebyly jako podmínka udělení registrace stanoveny jiné požadavky, předkládají se záznamy o všech nežádoucích účincích příslušným orgánům ve formě pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti, buď neprodleně na vyžádání nebo pravidelně, a to po šesti měsících v prvních dvou letech po registraci, jednou ročně v následujících dvou letech a při prvním prodloužení registrace. Poté se předkládají pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti

v pětiletých intervalech společně s žádostí o prodloužení registrace. Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti obsahují vědecké vyhodnocení prospěšnosti a rizik veterinárních léčivých přípravků.

6. Po udělení registrace může držitel rozhodnutí o registraci požadovat změnu lhůt uvedených v tomto článku podle postupu stanoveného nařízením Komise (ES) č. 541/95. ⁽¹⁾

Článek 76

1. Agentura ve spolupráci s členskými státy a Komisí vytvoří síť pro zpracování údajů k usnadnění výměny farmakovigilančních informací týkajících se léčivých přípravků uváděných na trh ve Společenství.

2. S využitím sítě uvedené v odstavci 1 členské státy zajistí, aby byly zprávy o podezřeních na závažné nežádoucí účinky a nežádoucí účinky u člověka, které se vyskytly na jejich území, v souladu s pokynem uvedeným v čl. 77 odst.1 neprodleně poskytnuty agentuře a ostatním členským státům, a to nejpozději do 15 kalendářních dnů od jejich oznámení.

3. Členské státy zajistí, aby byly zprávy o podezřeních na závažné nežádoucí účinky a nežádoucí účinky u člověka, které se vyskytly na jejich území, neprodleně poskytnuty držiteli rozhodnutí o registraci, a to nejpozději do 15 kalendářních dnů od jejich oznámení.

Článek 77

1. Pro usnadnění výměny informací o farmakovigilanci v rámci Společenství vypracuje Komise po konzultaci s agenturou, členskými státy a zainteresovanými stranami pokyn o shromažďování, ověřování a předkládání zpráv o nežádoucích účincích, včetně technických požadavků na elektronickou výměnu informací z oblasti veterinární farmakovigilance v souladu s mezinárodně uznanou terminologií.

Tento pokyn se zveřejní ve svazku 9 Pravidel pro léčivé přípravky v Evropském společenství a zohlední mezinárodní harmonizaci provedenou v oblasti farmakovigilance.

2. Držitel rozhodnutí o registraci a příslušné orgány se pro výkladu definic uvedených v čl. 1 bodech 10 až 16 a zásad popsanych v této hlavě odkazují na pokyn uvedený v odstavci 1.

Článek 78

1. Považuje-li členský stát v důsledku vyhodnocení veterinárních farmakovigilančních údajů za potřebné pozastavit, zrušit či

⁽¹⁾ Úř. věst. L 55, 11.3.1995, s. 7. Nařízení ve znění nařízení (ES) č. 1146/98 (Úř. věst. L 159, 3.6.1998, s. 31).

změnit registraci za účelem omezení indikace nebo dostupnosti, úpravy dávkování, doplnění kontraindikace nebo doplnění nového bezpečnostního opatření, neprodleně informuje agenturu, ostatní členské státy a držitele rozhodnutí o registraci.

2. V naléhavém případě může daný členský stát pozastavit registraci veterinárního léčivého přípravku za předpokladu, že agentura, Komise a ostatní členské státy jsou o tom informovány nejpozději následující pracovní den.

Článek 79

Jakékoliv změny, které mohou být nezbytné k aktualizaci ustanovení článků 72 až 78, aby bylo přihlédnuto k vědeckému a technickému pokroku, se přijmou v souladu s postupem podle čl. 89 odst. 2.

HLAVA VIII

DOZOR A SANKCE

Článek 80

1. Příslušný orgán daného členského státu zajistí opakovanými inspekcemi, aby byly dodržovány právní předpisy pro veterinární léčivé přípravky.

Takové inspekce provádějí pověřeni zástupci příslušného orgánu, kteří jsou zmocněni

- a) provádět inspekce výrobních nebo obchodních zařízení a laboratoří pověřených držitelem povolení výroby prováděním kontroly podle článku 24;
- b) odebírat vzorky;
- c) prověřovat veškeré dokumenty týkající se předmětu inspekce, s výhradou ustanovení platných v členských státech k 9. říjnu 1981, která omezují toto zmocnění s ohledem na údaje o způsobu výroby.

2. Členské státy přijmou veškerá vhodná opatření, aby výrobní postupy používané při výrobě imunologických veterinárních léčivých přípravků byly řádně validovány a aby bylo dosaženo shody mezi jednotlivými šaržemi.

3. Po každé inspekci podle odstavce 1 podají úředníci zastupující příslušný orgán zprávu, zda výrobce dodržuje zásady a pokyny pro správnou výrobní praxi stanovené v článku 51. Obsah takových zpráv se sdělí výrobci, u kterého inspekce proběhla.

Článek 81

1. Členské státy přijmou veškerá vhodná opatření, aby držitel rozhodnutí o registraci, a případně držitel povolení výroby, podali důkaz o kontrolách provedených u veterinárního léčivého přípravku a/nebo jeho složek a o kontrolách provedených při výrobě ve stadiu meziprojektu v souladu s metodami uvedenými pro účely registrace.

2. Za účelem provedení odstavce 1 mohou členské státy požadovat, aby držitel rozhodnutí o registraci imunologických veterinárních léčivých přípravků předložil příslušným orgánům kopie všech protokolů o kontrole podepsaných kvalifikovanou osobou v souladu s článkem 55.

Držitel rozhodnutí o registraci imunologických veterinárních léčivých přípravků zajistí, aby byl nejméně do dne ukončení použitelnosti uchovávan dostatečný počet reprezentativních vzorků z každé šarže veterinárních léčivých přípravků a na vyžádání vzorky příslušným orgánům rychle poskytně.

Článek 82

1. Členský stát může požadovat, pokud to považuje za nezbytné, aby držitel rozhodnutí o registraci imunologických přípravků před jejich uvedením do oběhu předkládal vzorky z šarží nerozplněných přípravků a/nebo léčivých přípravků ke zkoušení státní laboratoří nebo jinou schválenou laboratoří.

V případě šarže vyrobené v jiném členském státě přezkoušené příslušným orgánem tohoto členského státu, o které zmíněný orgán prohlásil, že je v souladu s vnitrostátními specifikacemi, lze takovou kontrolu provést až poté, co byly posouzeny kontrolní záznamy dané šarže a byla informována Komise, a pokud to rozdíl ve veterinárních podmínkách mezi těmito dvěma členskými státy odůvodňují.

2. S výjimkou případů, kdy je Komise informována, že je k dokončení analýz nutná delší doba, členské státy zajistí, aby bylo každé takové přezkoušení dokončeno do 60 dnů od obdržení vzorků. Držiteli rozhodnutí o registraci se výsledky sdělí ve stejné lhůtě.

3. Do 1. ledna 1992 oznámí členské státy Komisi imunologické veterinární léčivé přípravky, které podléhají před uvedením na trh povinné úřední kontrole.

Článek 83

1. Příslušné orgány členských států pozastaví nebo zruší registraci, pokud se prokáže, že

- a) veterinární léčivý přípravek je za běžných podmínek použití, udaných při podání žádosti o registraci nebo následně, škodlivý;
- b) veterinární léčivý přípravek nemá u druhů zvířat, pro jejichž léčbu je určen, léčebný účinek;
- c) jeho kvalitativní nebo kvantitativní složení neodpovídá deklarovanému;
- d) doporučená ochranná lhůta není dostatečná, aby zajistila, že potraviny získané z léčených zvířat neobsahují rezidua, která by mohla představovat riziko pro zdraví spotřebitele;
- e) veterinární léčivý přípravek je nabízen k prodeji pro použití, které je zakázáno jinými předpisy Společenství.

Až do přijetí předpisů Společenství však mohou příslušné orgány zamítnout registraci veterinárního léčivého přípravku, pokud je takový krok nezbytný k ochraně veřejného zdraví, zdraví spotřebitele nebo zvířat;

- f) informace uvedené v dokumentech přiložených k žádosti podle článku 12, čl. 13, odst. 1 a článku 27 jsou nesprávné;
- g) kontrolní zkoušky podle čl. 81 odst. 1 nebyly provedeny;
- h) povinnost uvedená v čl. 26 odst. 2 nebyla splněna.

2. Registrace může být pozastavena nebo zrušena, pokud se prokáže, že

- a) údaje přeložené s žádostí podle článku 12 a čl. 13 odst. 1 nebyly změněny v souladu s čl. 27 odst. 1 a 5;
- b) jakékoliv nové informace podle čl. 27 odst. 3 nebyly sděleny příslušným orgánům.

Článek 84

1. Aniž je dotčen článek 83, přijmou členské státy veškerá nezbytná opatření, aby byl zakázán výdej veterinárního léčivého přípravku a daný léčivý přípravek byl stažen z trhu, jestliže

- a) se prokáže, že veterinární léčivý přípravek je za běžných podmínek použití, udaných při podání žádosti o registraci nebo následně, podle čl. 27 odst. 5, škodlivý;
- b) veterinární léčivý přípravek nemá u druhů zvířat, pro jejichž léčbu je určen, léčebný účinek;
- c) jeho kvalitativní nebo kvantitativní složení neodpovídá deklarovanému;

- d) doporučená ochranná lhůta není dostatečná, aby zajistila, že potraviny získané z léčených zvířat neobsahují rezidua, která by mohla představovat riziko pro zdraví spotřebitele;
- e) nebyly provedeny kontrolní zkoušky podle čl. 81 odst. 1 nebo nebyly splněny jakékoliv další požadavky nebo povinnosti vztahující se k udělení povolení výroby podle čl. 44 odst. 1.

2. Příslušný orgán může omezit zákaz výdeje přípravku nebo jeho stažení z trhu na ty šarže, které jsou předmětem sporu.

Článek 85

1. Příslušný orgán členského státu pozastaví nebo zruší povolení výroby pro kategorii přípravků nebo všechny přípravky, jestliže některý z požadavků stanovených v článku 45 již není nadále plněn.

2. Kromě opatření uvedených v článku 84 může příslušný orgán členského státu pozastavit výrobu nebo dovoz veterinárních léčivých přípravků pocházejících ze třetích zemí nebo pozastavit či zrušit povolení výroby pro kategorii přípravků nebo všechny přípravky, pokud nejsou dodržena ustanovení týkající se výroby nebo dovozu ze třetích zemí.

Článek 86

Ustanovení této hlavy se vztahují na homeopatické veterinární léčivé přípravky.

Článek 87

Členské státy přijmou příslušná opatření, kterými podpoří oznamování veškerých nežádoucích účinků veterinárních léčivých přípravků příslušným orgánům veterinárními lékaři a dalšími dotčenými odbornými pracovníky.

HLAVA IX

STÁLÝ VÝBOR

Článek 88

Jakékoliv změny nezbytné k přizpůsobení přílohy 1 tak, aby bylo přihlédnuto k vědeckému a technickému pokroku, se přijmou postupem podle čl. 89 odst. 2.

Článek 89

1. Komisi je nápomocen Stálý výbor pro veterinární léčivé přípravky pro přizpůsobení směrnice o odstraňování technických překážek obchodu v odvětví veterinárních léčivých přípravků technickému pokroku (dále jen „stálý výbor“).

2. Odkazuje-li se na tento odstavec, použijí se články 5 a 7 rozhodnutí 1999/468/ES s ohledem na článek 8 uvedeného rozhodnutí.

Lhůta uvedená v čl. 5 odst. 6 rozhodnutí 1999/468/ES je tři měsíce.

3. Stálý výbor přijme svůj jednací řád.

HLAVA X

OBEČNÁ USTANOVENÍ

Článek 90

Členské státy učiní veškerá vhodná opatření, kterými zajistí, aby si dané příslušné orgány navzájem sdělily příslušné informace týkající se zejména plnění požadavků stanovených pro povolení výroby nebo registraci.

Na základě odůvodněné žádosti členské státy sdělí neprodleně příslušnému orgánu jiného členského státu zprávy uvedené v čl. 80 odst. 3. Jestliže členský stát, který zprávy obdržel, po jejich posouzení usoudí, že nemůže přijmout závěry příslušných orgánů členského státu, ve kterém byla zpráva vypracována, informuje příslušné orgány o svých důvodech a může si vyžádat další informace. Dotyčné členské státy se vynasnaží, aby dosáhly dohody. V případě závažných názorových rozdílů, je-li to nezbytné, informuje jeden z dotyčných členských států Komisi.

Článek 91

1. Každý členský stát učiní veškerá vhodná opatření, aby byla rozhodnutí o registraci, zamítnutí nebo zrušení registrace, zrušení rozhodnutí o zamítnutí nebo zrušení registrace, zákazu výdeje nebo stažení přípravku z trhu, společně s důvody, na nichž jsou taková rozhodnutí založena, neprodleně oznámena agentuře.

2. Držitel rozhodnutí o registraci je povinen neprodleně oznámit daným členským státům každé opatření, které přijal, aby pozastavil uvádění veterinárního léčivého přípravku na trh nebo stáhl veterinární léčivý přípravek z trhu, společně s důvody pro toto opatření, pokud se týká účinnosti veterinárního léčivého přípravku nebo ochrany veřejného zdraví. Členské státy zajistí, aby byla tato informace oznámena agentuře.

3. Členské státy zajistí, aby byly příslušné informace o opatření přijatém podle odstavců 1 a 2, které se může týkat ochrany

veřejného zdraví ve třetích zemích, neprodleně oznámeny příslušným mezinárodním organizacím a kopie zaslána agentuře.

Článek 92

Členské státy si navzájem sdělí veškeré informace nezbytné pro zaručení jakosti a bezpečnosti homeopatických veterinárních léčivých přípravků vyrobených a uváděných na trh ve Společenství, a zejména informace uvedené v člancích 90 a 91.

Článek 93

1. Na žádost výrobce nebo vývozce veterinárních léčivých přípravků nebo orgánů dovážející třetí země členské státy osvědčí, že výrobce je držitelem povolení výroby. Při vydávání takových osvědčení dodrží členské státy následující podmínky:

- a) přihlédnou k platným správním opatřením Světové zdravotnické organizace;
- b) v případě veterinárních léčivých přípravků určených pro vývoz, které jsou již registrovány na jejich území, poskytnou souhrn údajů o přípravku schválený podle článku 25 nebo, pokud není k dispozici, rovnocenný dokument.

2. Není-li výrobce držitelem rozhodnutí o registraci, předloží orgánům odpovědným za vydání osvědčení uvedeného v odstavci 1 prohlášení s vysvětlením, proč není rozhodnutí o registraci k dispozici.

Článek 94

Všechna rozhodnutí uvedená v této směrnici, která jsou přijímána příslušným orgánem členského státu, mohou být přijata pouze na základě důvodů stanovených touto směrnicí a uvedou se v nich podrobně důvody, na nichž jsou založena.

Takové rozhodnutí se oznámí dotyčné straně společně s informacemi o opravných prostředcích, které má k dispozici podle platných právních předpisů, a o lhůtě k použití takových prostředků.

Rozhodnutí o registraci a rozhodnutí o zrušení registrace každý členský stát zveřejní ve svém úředním tisku.

Článek 95

Členské státy nepovolí, aby byly potraviny určené pro lidskou spotřebu získávány z pokusných zvířat, pokud nejsou Společenstvím stanoveny maximální limity reziduí podle nařízení (EHS) č. 2377/90 a pokud nebyla stanovena příslušná ochranná lhůta, kterou je zajištěno, že tento maximální limit nebude v potravinách překročen.

HLAVA XI

ZÁVĚREČNÁ USTANOVENÍ

Článek 96

Směrnice 81/851/EHS, 81/852/EHS, 90/677/EHS a 92/74/EHS uvedené v příloze II části A se zrušují, aniž jsou dotčeny závazky členských států týkající se lhůt pro provedení stanovených v příloze II části B.

Odkazy na zrušené směrnice se považují za odkazy na tuto směrnici v souladu se srovnávací tabulkou v příloze III.

Článek 97

Tato směrnice vstupuje v platnost dvacátým dnem po vyhlášení v *Úředním věstníku Evropských společenství*.

Článek 98

Tato směrnice je určena členskými státem.

V Bruselu dne 6. listopadu 2001.

Za Evropský parlament

předsedkyně

N. FONTAINE

Za Radu

předseda

D. REYNOLDERS

PŘÍLOHA I

POŽADAVKY A POSTUP ANALYTICKÉHO ZKOUŠENÍ, ZKOUŠKY BEZPEČNOSTI, PŘEDKLINICKÉ ZKOUŠENÍ A KLINICKÉ HODNOCENÍ VETERINÁRNÍCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ

ÚVOD

Údaje a dokumenty přiložené k žádosti o registraci podle článku 12 a čl. 13 odst. 1 se předkládají v souladu s požadavky stanovenými v této příloze a s přihlédnutím k pokynům obsaženým v dokumentu „Rady žadatelům o registraci veterinárních léčivých přípravků v členských státech Evropského společenství“ publikovaném Komisí v rámci *Pravidel pro léčivé přípravky v Evropském společenství*, svazku 5: *Veterinární léčivé přípravky*.

Při sestavování registrační dokumentace k žádosti o registraci vezmou žadatelé v úvahu pokyny Společenství týkající se jakosti, bezpečnosti a účinnosti veterinárních léčivých přípravků zveřejněné Komisí v *Pravidlech pro léčivé přípravky v Evropském společenství*.

Žádost musí obsahovat veškeré informace týkající se hodnocení daného léčivého přípravku, ať jsou pro přípravek příznivé nebo nepříznivé. Zejména musí být uvedeny všechny důležité podrobnosti o jakémkoliv neúplné nebo přerušené zkoušce nebo hodnocení, které se týkají veterinárního léčivého přípravku. Mimo to musí být po vydání rozhodnutí o registraci předloženy příslušnému orgánu bezodkladně veškeré informace neuvedené v původní žádosti, které mají význam pro hodnocení poměru prospěšnosti/rizika.

Členské státy zajistí, aby byly všechny zkoušky na zvířatech prováděny podle směrnice Rady 86/609/EHS ze dne 24. listopadu 1986 o sblížení právních a správních předpisů členských států týkajících se ochrany zvířat používaných pro pokusné a jiné vědecké účely⁽¹⁾.

Ustanovení hlavy I této přílohy jsou použitelná pro veterinární léčivé přípravky jiné než imunologické veterinární léčivé přípravky.

Ustanovení hlavy II této přílohy jsou použitelná pro imunologické veterinární léčivé přípravky.

HLAVA I

Požadavky na veterinární léčivé přípravky jiné než imunologické veterinární léčivé přípravky

ČÁST 1

Souhrn registrační dokumentace

A. SPRÁVNÍ ÚDAJE

Veterinární léčivý přípravek, který je předmětem žádosti, je identifikován názvem a názvem účinné látky či účinných látek společně se silou a lékovou formou, způsobem a cestou podání a popisem konečného prodejního balení.

Uvede se jméno a adresa žadatele společně se jménem a adresou výrobců a míst, která jsou zapojena v různých stupních výroby (včetně výrobce konečného přípravku a výrobce či výrobců účinné látky či látek), a případně se jménem a adresou dovozce.

Žadatel uvede počet svazků dokumentace předložených s žádostí, a pokud jsou poskytovány i vzorky, vyznačí jaké.

K správním údajům se připojí dokument prokazující, že výrobce má povolení výroby daných veterinárních léčivých přípravků podle článku 44, společně se seznamem zemí, ve kterých byla udělena registrace, kopiemi všech souhrnů údajů o přípravku podle článku 14, jak byly schváleny členskými státy, a seznamem zemí, ve kterých byla žádost předložena.

B. SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

Žadatel navrhne souhrn údajů o přípravku v souladu s článkem 14 této směrnice.

(1) Úř. věst. L 358, 18.12.1986, s. 1.

Dále žadatel poskytne jeden nebo více vzorků nebo návrhů obalů veterinárního léčivého přípravku společně s příbalovou informací, pokud je požadována.

C. ZPRÁVY ODBORNÍKŮ

Podle čl. 15 odst. 2 a 3 musí být zprávy odborníků poskytnuty k analytické dokumentaci, farmakologicko-toxikologické dokumentaci, k dokumentaci týkající se reziduí a klinické dokumentaci.

Každá zpráva odborníka musí obsahovat kritické zhodnocení různých zkoušek a/nebo hodnocení, které byly provedeny v souladu s touto směrnicí, a musí uvést veškeré údaje důležité pro hodnocení. Odborník uvede své stanovisko k tomu, zda byly poskytnuty dostatečné záruky s ohledem na jakost, bezpečnost a účinnost příslušného přípravku. Pouhé shrnutí faktů není dostatečné.

Všechny důležité údaje se shrnou v dodatku ke zprávě odborníka, včetně úpravy do tabulek nebo grafů, je-li to možné. Zpráva odborníka a souhrny musí obsahovat přesné křížové odkazy na informace obsažené v hlavní dokumentaci.

Každá zpráva odborníka musí být připravena kvalifikovanou a zkušenou osobou. Musí být odborníkem podepsána a datována a ke zprávě musí být připojena krátká informace o vzdělání a profesních zkušenostech odborníka. Uvede se profesní vztah odborníka k žadateli.

ČÁST 2

Analytické (fyzikálně-chemické, biologické nebo mikrobiologické) zkoušky veterinárních léčivých přípravků jiných než imunologických veterinárních léčivých přípravků

Všechny zkušební postupy musí odpovídat současnému stavu vědeckého pokroku a musí být validovány; předloží se výsledky validačních studií.

Všechny zkušební postupy musí být popsány dostatečně přesně a podrobně, aby byly reprodukovatelné při kontrolních zkouškách prováděných na žádost příslušného orgánu; jakékoliv zvláštní přístroje a zařízení, které mohou být použity, musí být dostatečně podrobně popsány, případně s přiloženým nákresem. Složení laboratorních činidel se v případě potřeby doplní způsobem přípravy. V případě zkušebních postupů uvedených v *Evropském lékopise* nebo lékopise členského státu může být tento popis nahrazen přesným odkazem na daný lékopis.

A. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ ÚDAJE O SLOŽKÁCH

Údaje a dokumenty, které musí být přiloženy k žádostem o registraci podle čl. 12 odst. 3 písm. c), se předkládají v souladu s následujícími požadavky.

1. Kvalitativní údaje

„Kvalitativními údaji“ o všech složkách léčivého přípravku se rozumí označení nebo popis

- účinné látky či účinných látek,
- pomocné látky či pomocných látek bez ohledu na jejich povahu nebo použité množství, včetně barviv, konzervačních látek, adjuvans, stabilizátorů, zahušťovadel, emulgátorů, látek pro úpravu chuti a vůně atd.,
- složek vnější vrstvy léčivých přípravků určených k požití nebo jinému podání zvířatům – tobolky, želatinové tobolky atd.

Tyto údaje se doplní jakýmkoliv důležitými údaji o vnitřním obalu a případně o způsobu jeho uzavření, společně s podrobnostmi o prostředcích, pomocí nichž bude léčivý přípravek používán nebo podáván a které s ním budou dodávány.

2. „Obvyklou terminologií“, která se má používat při popisu složek léčivých přípravků, se bez dotčení ostatních ustanovení čl. 12 odst. 3 písm. c) rozumí

- v případě látek uvedených v *Evropském lékopise* nebo, pokud v něm nejsou uvedeny, v lékopise jednoho z členských států, hlavní název příslušné monografie s odkazem na daný lékopis,

- v případě ostatních látek mezinárodní nechráněný název doporučený Světovou zdravotnickou organizací, který může být provázen jiným nechráněným názvem, nebo, pokud tyto názvy neexistují, přesné vědecké označení; látky, které nemají mezinárodní nechráněný název nebo přesné vědecké označení, se popisují údaji o tom, jak a z čeho se připravují, s případným doplněním jakýchkoliv jiných důležitých podrobností,
- v případě barviv označení „E“ kódem, který je jim přidělen směrnicí Rady 78/25/EHS ze dne 12. prosince 1977 o sblížení pravidel členských států týkajících se barviv, která mohou být přidávána do léčivých přípravků⁽¹⁾.

3. Kvantitativní údaje

- 3.1 Při uvádění „kvantitativních údajů“ o účinných látkách léčivých přípravků je nezbytné udat pro každou účinnou látku podle dané lékové formy hmotnost nebo počet jednotek biologické účinnosti, a to buď v jednotce pro dávkování, nebo v jednotce hmotnosti či objemu.

Jednotky biologické účinnosti se používají pro látky, které nemohou být chemicky definovány. Pokud byla definována Světovou zdravotnickou organizací, používá se mezinárodní jednotka biologické účinnosti. Nebyla-li definována mezinárodní jednotka, vyjádří se jednotky biologické účinnosti tak, aby byla poskytnuta jednoznačná informace o účinnosti látek.

Je-li to možné, uvede se biologická účinnost na jednotku hmotnosti.

Tyto informace se doplní

- v případě injekčních přípravků hmotností nebo jednotkami biologické účinnosti každé účinné látky v jednom vnitřním obalu s přihlédnutím k využitelnému objemu přípravku, případně po rekonstituci,
 - v případě léčivých přípravků podávaných po kapkách hmotností nebo jednotkami biologické účinnosti každé účinné látky obsaženými v počtu kapek odpovídajícím 1 ml nebo 1 g přípravku,
 - v případě sirupů, emulzí, granulovaných přípravků a jiných lékových forem podávaných v odměřeném množství hmotností nebo jednotkami biologické účinnosti každé účinné látky v odměřeném množství.
- 3.2 Účinné látky přítomné ve formě sloučenin nebo derivátů se kvantitativně popisují jejich celkovou hmotností, a pokud je to nezbytné nebo důležité, hmotností účinné části nebo částí molekuly.
- 3.3 U léčivých přípravků obsahujících účinnou látku, která je v některém členském státě poprvé předmětem žádosti o registraci, se systematicky vyjadřuje obsah účinné látky, jde-li o sůl nebo hydrát, hmotností účinné části nebo účinných částí molekuly. Kvantitativní složení všech léčivých přípravků následně registrovaných v členských státech musí být pro tutéž účinnou látku uvedeno stejným způsobem.

4. Farmaceutický vývoj

Předloží se vysvětlení týkající se volby složení, složek a vnitřního obalu a zamýšlené funkce pomocných látek v konečném přípravku. Toto vysvětlení se doloží vědeckými údaji o farmaceutickém vývoji. Uvede se nadsazení s jeho odůvodněním.

B. POPIS ZPŮSOBU VÝROBY

Popis způsobu výroby přiložený k žádosti o registraci podle čl. 12 odst. 3 písm. d) se uvede tak, aby poskytoval dostatečný přehled o povaze prováděných operací.

Pro tento účel musí obsahovat alespoň

- zmínku o různých stupních výroby, aby bylo možno posoudit, zda by procesy použité při výrobě lékové formy mohly způsobit nežádoucí změnu složek,
- v případě kontinuální výroby úplné podrobnosti týkající se opatření provedených k zajištění homogenity konečného přípravku,
- skutečné složení výrobní šarže s kvantitativními údaji o všech použitých látkách; množství pomocných látek však mohou být vyjádřena přibližně, pokud to vyžaduje léková forma; musí být zmíněny všechny látky, které mohou v průběhu výroby vymizet; jakékoliv nadsazení se musí uvést a odůvodnit,

(1) Úř. věst. L 11, 14.1.1978, s. 18. Směrnice naposledy pozměněná aktem o přistoupení z roku 1985.

- uvedení stupňů výroby, ve kterých se provádí odběr vzorků pro kontrolní zkoušky v průběhu výrobního procesu, pokud jiné údaje v dokumentaci přiložené k žádosti ukazují, že jsou takové zkoušky nezbytné pro kontrolu jakosti konečného přípravku,
- experimentální studie validující výrobní proces, pokud se používá nestandardního způsobu výroby nebo pokud je způsob výroby pro přípravek zásadní,
- pro sterilní přípravky podrobnosti o používaných procesech sterilizace a/nebo aseptických postupech.

C. KONTROLA VÝCHOZÍCH SUROVIN

1. Pro účely tohoto odstavce se „výchozími surovinami“ rozumějí všechny složky léčivého přípravku a případně jeho vnitřního obalu, jak je uvedeno výše v oddílu A bodu 1.

V případě

- účinné látky, která není popsána v *Evropském lékopise* nebo v lékopise členského státu,
- účinné látky, která je popsána v *Evropském lékopise* nebo v lékopise členského státu, pokud je vyrobena způsobem, jenž může zanechat nečistoty neuvedené v lékopisné monografii, a pro kterou je monografie pro kontrolu její jakosti nedostatečná,

která je vyráběna osobou odlišnou od žadatele, může žadatel zařídit, aby podrobný popis způsobu výroby, kontroly jakosti během výroby a validace procesu byly dodány příslušným orgánům přímo výrobcem účinné látky. V tomto případě však výrobce poskytne žadateli veškeré údaje, které mohou být pro žadatele nezbytné, aby převzal odpovědnost za léčivý přípravek. Výrobce písemně potvrdí žadateli, že zajistí shodu mezi jednotlivými šaržemi a nezmění výrobní proces nebo specifikace, aniž by informoval žadatele. Dokumenty a údaje přikládané k žádosti o takovou změnu se dodají příslušným orgánům.

Údaje a dokumenty přiložené k žádosti o registraci podle čl. 12 odst. 3 písm. i) a j) a čl. 13 odst. 1 musí obsahovat výsledky zkoušek, včetně analýz šarží zejména účinných látek, týkajících se kontroly jakosti všech použitých složek. Předkládají se v souladu s následujícími ustanoveními.

1.1 Výchozí suroviny uvedené v lékopisech

Monografie *Evropského lékopisu* se použijí pro všechny látky, které jsou v něm uvedeny.

Pokud jde o ostatní látky, může každý členský stát požadovat dodržování svého vlastního národního lékopisu s ohledem na přípravky vyráběné na jeho území.

Jsou-li složky v souladu s požadavky *Evropského lékopisu* nebo lékopisu jednoho z členských států, považují se ustanovení čl. 12 odst. 3 písm. i) za splněná. V tomto případě může být popis analytických metod nahrazen podrobným odkazem na daný lékopis.

Pokud však byla výchozí surovina uvedena v *Evropském lékopise* nebo v lékopise členského státu připravena způsobem, jenž může zanechat nečistoty, které nejsou pokryté lékopisnou monografií, musí být tyto nečistoty a jejich nejvyšší přípustné limity uvedeny a musí být popsán vhodný zkušební postup.

Barviva musí ve všech případech splňovat požadavky směrnice 78/25/EHS.

Rutiní zkoušky prováděné u každé šarže výchozích surovin musí odpovídat těm, které jsou uvedeny v žádosti o registraci. Jestliže jsou používány jiné zkoušky než ty, které jsou uvedeny v lékopise, musí být předložen důkaz, že výchozí suroviny splňují požadavky na jakost podle daného lékopisu.

V případech, kdy by specifikace uvedená v monografii *Evropského lékopisu* nebo v lékopise členského státu mohla být nedostatečná pro zajištění jakosti látky, mohou příslušné orgány požadovat od osoby odpovědné za uvedení přípravku na trh vhodnější specifikace.

Příslušné orgány informují orgány odpovědné za daný lékopis. Držitel rozhodnutí o registraci poskytne orgánům příslušného lékopisu podrobnosti o údajné nedostatečnosti a o použitých doplňujících specifikacích.

V případech, kdy není výchozí surovina popsána ani v *Evropském lékopise*, ani v lékopise členského státu, může být uznán soulad s monografií lékopisu třetí země; v takových případech předloží žadatel kopii monografie, v případě potřeby společně s validací zkušebních postupů obsažených v monografii a případně s překladem.

1.2 Výchozí suroviny neuvedené v lékopise

Složky, které nejsou uvedeny v žádném lékopise, se popisují formou monografie s těmito body:

- a) název látky splňující požadavky oddílu A bodu 2 musí být doplněn všemi obchodními nebo vědeckými synonymy;
- b) definice látky uvedená formou podobnou té, která je používána v *Evropském lékopise*, musí být provázena všemi nezbytnými vysvětlujícími důkazy, zejména týkajícími se v případě potřeby molekulové struktury; musí být přiložen vhodný popis způsobu syntézy. Pokud mohou být látky popsány pouze způsobem jejich výroby, měl by být popis dostatečně podrobný, aby charakterizoval látku, která je stálá jak svým složením, tak svými účinky;
- c) způsoby identifikace mohou být popsány formou úplných postupů používaných pro výrobu látky a formou zkoušek, které by měly být prováděny rutinně;
- d) zkoušky na čistotu se popisují ve vztahu k celkovému množství očekávaných nečistot, zejména těch, které mohou mít škodlivý účinek, a případně těch, které by s ohledem na kombinaci látek, jichž se žádost týká, mohly nežádoucím způsobem ovlivnit stabilitu léčivého přípravku nebo zkreslit analytické výsledky;
- e) s ohledem na komplexní látky rostlinného nebo živočišného původu je nutné rozlišovat případ, kdy mnohonásobné farmakologické účinky činí chemickou, fyzikální nebo biologickou kontrolu hlavních složek nezbytnou, a případ látek obsahujících jednu nebo více skupin složek s podobnou účinností, pro něž může být dovolena metoda stanovující celkový obsah;
- f) používá-li se surovin živočišného původu, musí se popsat opatření pro zajištění nepřítomnosti potenciálních patogenních agens;
- g) uvádějí se všechna zvláštní opatření, která mohou být nezbytná při skladování výchozí suroviny, a, v případě potřeby, maximální doba skladování před opakovaným zkoušením.

1.3 Fyzikálně-chemické vlastnosti, které mohou ovlivnit biologickou dostupnost

Následující informace o účinných látkách, ať jsou, či nejsou uvedeny v lékopisech, se předkládají jako součást obecného popisu účinných látek, pokud na nich závisí biologická dostupnost léčivého přípravku:

- krystalická forma a koeficienty rozpustnosti,
- velikost částic, případně po upráškování,
- stupeň solvatace,
- rozdělovací koeficient olej/voda ⁽¹⁾.

První tři odrážky se nepoužijí pro látky užívané pouze v roztoku.

2. Pokud se při výrobě veterinárních léčivých přípravků použijí suroviny jako jsou mikroorganismy, tkáně rostlinného nebo živočišného původu, buňky nebo tekutiny (včetně krve) lidského nebo zvířecího původu nebo biotechnologické buněčné konstrukty, musí být popsán a dokumentován původ a historie výchozích surovin.

Popis výchozí suroviny musí zahrnovat výrobní strategii, purifikační/inaktivační postupy s jejich validací a veškeré kontrolní postupy v průběhu výrobního procesu určené k zajištění jakosti, bezpečnosti a shody mezi jednotlivými šaržemi konečného přípravku.

- 2.1 Jsou-li používány buněčné banky, je nutno prokázat, že vlastnosti buněk v pasáži použité pro výrobu a v pasáži následující zůstaly nezměněny.

⁽¹⁾ Příslušné orgány mohou též požadovat hodnoty pK a pH, pokud tyto informace považují za podstatné.

- 2.2 Inokula, buněčné banky, směsi séra a další suroviny biologického původu, a je-li to možné, zdroje surovin musí být zkoušeny na nepřítomnost cizích *agens*.

Pokud je přítomnost potenciálně patogenních cizích *agens* nevyhnutelná, lze příslušnou surovinu použít jen tehdy, když další zpracování zajistí jejich odstranění nebo inaktivaci, což musí být validováno.

D. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ TÝKAJÍCÍ SE PREVENCE PŘENOSU ZVÍŘECÍCH SPONGIFORMNÍCH ENCEFALOPATIÍ

Žadatel musí prokázat, že veterinární léčivý přípravek je vyráběn v souladu s Pokynem pro minimalizaci rizika přenosu *agens* zvířecí spongiformní encefalopatie prostřednictvím veterinárních léčivých přípravků a s jeho dodatky zveřejněnými Evropskou komisí ve svazku 7 své publikace *Pravidla pro léčivé přípravky v Evropském společenství*.

E. KONTROLNÍ ZKOUŠKY PROVÁDĚNÉ VE STADIU MEZIPRODUKTŮ VÝROBNÍHO PROCESU

Údaje a dokumenty přiložené k žádosti o registraci podle čl. 12 odst. 3 písm. i) a j) a čl. 13 odst. 1 obsahují údaje týkající se kontrolních zkoušek přípravku, které mohou být prováděny při výrobě ve stadiu meziprojektu za účelem zajištění souladu technických charakteristik a výrobního procesu.

Tyto zkoušky jsou nezbytné pro ověření shody léčivého přípravku se složením, pokud žadatel výjimečně navrhne analytický postup pro zkoušení konečného přípravku, který nezahrnuje stanovení obsahu všech účinných látek (nebo všech pomocných látek, které podléhají stejným požadavkům jako účinné látky).

Totéž platí, pokud kontrola jakosti konečného přípravku závisí na kontrolních zkouškách v průběhu výrobního procesu, zejména jestliže je léčivý přípravek v podstatě definován svým způsobem výroby.

F. KONTROLNÍ ZKOUŠKY KONEČNÉHO PŘÍPRAVKU

1. Pro kontrolu konečného přípravku zahrnuje šarže konečného přípravku všechny jednotky lékové formy, které jsou vyrobeny z téhož počátečního množství surovin a prošly stejnou řadou výrobních nebo sterilizačních operací, nebo v případě kontinuálního výrobního procesu všechny jednotky vyrobené v daném časovém intervalu.

V žádosti o registraci se uvedou ty zkoušky, které jsou rutinně prováděny u každé šarže konečného přípravku. Musí být uvedena četnost zkoušek, které nejsou prováděny rutinně. Uvedou se limity pro propouštění.

Údaje a dokumenty přiložené k žádosti o registraci podle čl. 12 odst. 3 písm. i) a j) a čl. 13 odst. 1 této směrnice obsahují údaje týkající se kontrolních zkoušek konečného přípravku při propouštění. Předkládají se v souladu s následujícími požadavky.

Ustanovení monografií *Evropského lékopisu*, nebo pokud v něm nejsou uvedeny, lékopisu členského státu, se použijí pro všechny přípravky, které jsou v nich definované.

Pokud jsou použity jiné zkušební postupy a limity, než jsou uvedeny v monografiích *Evropského lékopisu* nebo, pokud v něm nejsou uvedeny, v lékopise členského státu, musí být předložen důkaz, že by konečný přípravek, pokud by byl zkoušen podle daných monografií, splňoval požadavky na jakost daného lékopisu pro příslušnou lékovou formu.

1.1 Obecné vlastnosti konečného přípravku

Určité zkoušky obecných vlastností přípravku musí být vždy zařazeny mezi zkoušky konečného přípravku. Tyto zkoušky, jsou-li použitelné, se týkají kontroly průměrných hmotností a maximálních odchylek, mechanických, fyzikálních a mikrobiologických zkoušek, organoleptických vlastností, fyzikálních vlastností, jako jsou hustota, pH, index lomu atd. Pro každou z těchto vlastností musí žadatel určit standardy a přípustné limity pro každý jednotlivý případ.

Podmínky zkoušek, případně používaná zařízení/přístroje a standardy musí být přesně a podrobně popsány, pokud nejsou uvedeny v *Evropském lékopise* nebo v lékopise členských států; totéž platí v případech, kdy nejsou metody předepsané těmito lékopisy použitelné.

Dále musí být pevné lékové formy pro podání ústy podrobeny *in vitro* studiím uvolňování a rychlosti disoluce účinné látky nebo látek; tyto studie musí být provedeny také při jiném způsobu podání, jestliže to příslušné orgány daného členského státu považují za nezbytné.

1.2 Identifikace a stanovení obsahu účinné látky či látek

Identifikace a stanovení obsahu účinné látky či účinných látek se provedou buď u průměrného reprezentativního vzorku výrobní šarže, nebo u určitého počtu jednotek pro dávkování analyzovaných jednotlivě.

Pokud pro to není dostatečné odůvodnění, nesmí maximální přijatelná odchylka obsahu účinné látky v konečném přípravku přesahovat v okamžiku výroby $\pm 5\%$.

Na základě zkoušek stability musí výrobce navrhnout a odůvodnit maximální přípustné rozmezí pro obsah účinné látky v konečném přípravku na konci navržené doby použitelnosti.

V určitých výjimečných případech zvláště složitých směsí, pokud by stanovení obsahu účinných látek, které jsou velmi početné nebo přítomné ve velmi nízkých množstvích, vyžadovalo složité, obtížně proveditelné zkoušení každé výrobní šarže, může být stanovení obsahu jedné nebo více účinných látek v konečném přípravku vynecháno za výslovné podmínky, že jsou taková stanovení prováděna při výrobě ve stadiu meziproductů. Toto upuštění nesmí být rozšířeno na charakterizaci daných látek. Tento zjednodušený postup musí být doplněn metodou kvantitativního hodnocení umožňující příslušným orgánům ověřit shodu léčivého přípravku s jeho specifikací poté, co byl uveden na trh.

Biologické stanovení obsahu *in vivo* nebo *in vitro* je povinné, pokud fyzikálně-chemické metody nemohou poskytnout dostatečné informace o jakosti přípravku. Takové stanovení obsahu zahrnuje pokud možno referenční materiály a statistickou analýzu umožňující výpočet mezí spolehlivosti. Pokud tyto zkoušky nemohou být provedeny s konečným přípravkem, mohou být provedeny při výrobě ve stadiu meziproductů, a to co nejpozději ve výrobním procesu.

Pokud údaje uvedené v oddíle B ukazují, že při výrobě léčivého přípravku je použito významného nadsazení účinné látky, musí popis kontrolních zkoušek konečného přípravku případně obsahovat chemické a v případě potřeby toxikologicko-farmakologické zhodnocení změn, kterými tato látka prochází, a případně charakterizaci a/nebo stanovení obsahu rozkladných produktů.

1.3 Identifikace a stanovení obsahu pomocných látek

Pokud je to nutné, pomocná látka či pomocné látky podléhají alespoň zkouškám totožnosti.

Zkušební postup navržený pro identifikaci barviv musí umožnit ověření, že jsou takové látky uvedeny v seznamu přiloženém ke směrnici 78/25/EHS.

Určení horního a spodního limitu pro konzervační látky a horního limitu pro jakoukoliv jinou pomocnou látku, která může nepříznivě ovlivnit fyziologické funkce, je povinné; určení horního a spodního limitu je povinné pro pomocnou látku, jestliže může ovlivnit biologickou dostupnost účinné látky, ledaže je biologická dostupnost zaručena jinými vhodnými zkouškami.

1.4 Zkoušky bezpečnosti

Kromě toxikologicko-farmakologických zkoušek předložených se žádostí o registraci musí být údaje o zkouškách bezpečnosti, jako je sterilita, bakteriální endotoxin, pyrogenita a místní snášenlivost u zvířat, zahrnuty mezi analytické údaje, pokud se takové zkoušky musí provádět rutinně pro ověření jakosti přípravku.

G. ZKOUŠKY STABILITY

Údaje a dokumenty přikládání k žádosti o registraci podle čl. 12 odst. 3 písm. f) a i) musí být předloženy v souladu s následujícími požadavky.

Uvede se popis zkoušek, na jejichž základě byly stanoveny doba použitelnosti, doporučené podmínky skladování a specifikace na konci doby použitelnosti navržené žadatelem.

V případě premixů pro medikovaná krmiva musí být rovněž podle potřeby předložena informace o době použitelnosti medikovaných krmiv vyrobených z těchto premixů v souladu s doporučenými pokyny k použití.

Pokud konečný přípravek vyžaduje, aby byl před podáním rekonstituován, předloží se podrobnosti o navrhované době použitelnosti rekonstituovaného přípravku, podložené odpovídajícími údaji o stabilitě.

V případě vícedávkových obalů musí být předloženy údaje o stabilitě, které odůvodňují stanovení doby použitelnosti pro obal po jeho prvním otevření.

Pokud existuje možnost, že v konečném přípravku vznikají rozkladné produkty, musí je žadatel uvést a musí určit způsoby charakterizace a zkušební postupy.

Závěry musí obsahovat výsledky analýz odůvodňující navrženou dobu použitelnosti za doporučených podmínek skladování a specifikace konečného přípravku na konci doby použitelnosti za těchto doporučených podmínek skladování.

Musí být uvedeno maximální přijatelné množství rozkladných produktů na konci doby použitelnosti.

Studie interakce mezi přípravkem a vnitřním obalem se předloží, pokud lze riziko takové interakce považovat za možné, zvláště pokud jde o injekční přípravky nebo aerosoly pro vnitřní použití.

ČÁST 3

Zkoušení bezpečnosti a reziduí

Údaje a dokumenty přikládané k žádosti o registraci podle čl. 12 odst. 3 písm. j) a čl. 13 odst. 1 musí být předloženy v souladu s následujícími požadavky.

Členské státy zajistí, aby byly zkoušky prováděny v souladu s ustanoveními týkajícími se správné laboratorní praxe stanovenými směrnicí Rady 87/18/EHS ze dne 18. prosince 1986 o harmonizaci právních a správních předpisů týkajících se používání zásad správné laboratorní praxe a ověřování jejich používání při zkouškách chemických látek ⁽¹⁾ a směrnicí Rady 88/320/EHS ze dne 9. června 1988 o kontrole a ověřování správné laboratorní praxe (SLP) ⁽²⁾.

A. ZKOUŠENÍ BEZPEČNOSTI

Kapitola I

Provedení zkoušek

1. Úvod

Dokumentace týkající se bezpečnosti má prokázat

1. možnou toxicitu léčivého přípravku a jakékoliv nebezpečné nebo nežádoucí toxické účinky, které se mohou objevit při navržených podmínkách použití u zvířat; tyto účinky by měly být hodnoceny s ohledem na závažnost daných patologických stavů;
2. možné škodlivé účinky reziduí veterinárního léčivého přípravku nebo látky v potravinách získaných z léčených zvířat pro člověka a problémy, které mohou tato rezidua působit při průmyslovém zpracování potravin;
3. možná rizika, která mohou vzniknout v důsledku vystavení lidí léčivému přípravku, například při jeho podávání zvířeti;
4. možná rizika pro životní prostředí vznikající v důsledku použití léčivého přípravku.

Veškeré výsledky musí být spolehlivé a obecně platné. Kdykoliv je to na místě, použijí se při navrhování zkušebních metod a hodnocení výsledků matematické a statistické postupy. Klinickým lékařům musí být dále poskytnuta informace o léčebném potenciálu přípravku a o rizicích spojených s jeho použitím.

V některých případech může být nezbytné zkoušet metabolity původní látky, pokud tyto metabolity představují rezidua, která je nutno vzít v úvahu.

S pomocnou látkou použitou v oblasti léčiv poprvé se musí zacházet jako s účinnou látkou.

⁽¹⁾ Úř. věst. L 15, 17.1.1987, s. 29. Směrnice naposledy pozměněná směrnicí 1999/11/ES (Úř. věst. L 77, 23.3.1999, s. 8).

⁽²⁾ Úř. věst. L 145, 11.6.1988, s. 35. Směrnice naposledy pozměněná směrnicí 1999/12/ES (Úř. věst. L 77, 23.3.1999, s. 22).

2. Farmakologie

Farmakologické zkoušky mají základní význam pro objasňování mechanismů, které vyvolávají léčebné účinky léčivého přípravku, a proto by farmakologické studie prováděné na laboratorních a cílových druzích zvířat měly být uvedeny v části 4.

Farmakologické studie však mohou rovněž napomáhat porozumění toxikologickým jevům. Pokud má léčivý přípravek farmakologické účinky, které nejsou provázeny toxickou odpovědí, nebo je působí v dávkách nižších, než jsou dávky nutné k vyvolání toxické odpovědi, musí být navíc tyto farmakologické účinky zohledněny při posuzování bezpečnosti léčivého přípravku.

Dokumentaci týkající se bezpečnosti musí proto vždy předcházet podrobnosti o farmakologických zkouškách prováděných na laboratorních zvířatech a veškeré významné informace pozorované při klinických hodnoceních u cílového zvířete.

3. Toxikologie

3.1 Toxicita po jedné dávce

Zkoušky akutní toxicity mohou být použity ke stanovení

- možných účinků akutního předávkování u cílových druhů zvířat,
- možných účinků náhodného podání lidem,
- dávek, které mohou být využity ve zkouškách po opakovaných dávkách.

Zkoušky toxicity po jedné dávce by měly odhalit akutní toxické účinky látky a časový průběh jejich začátku a odeznění.

Zkouška toxicity po jedné dávce musí být za běžných okolností provedena nejméně na dvou druzích savců. Jeden druh savce může být popřípadě nahrazen druhem zvířete, pro které je léčivý přípravek určen. Obvykle se zkoušejí nejméně dvě různé cesty podání. Jedna z těchto cest může být shodná s cestou nebo podobná cestě, která je navrhována pro cílové druhy. Jestliže se předpokládá významná expozice uživatele léčivého přípravku, například inhalací nebo kontaktem s kůží, měly by být tyto cesty zkoušeny.

K omezení počtu a utrpení zapojených zvířat jsou vyvíjeny stále nové protokoly pro zkoušení toxicity po jedné dávce. Zkoušky prováděné v souladu s těmito novými postupy se přijmou, pokud budou řádně validovány, stejně jako studie prováděné v souladu se zavedenými mezinárodně uznávanými pokyny.

3.2 Toxicita po opakovaných dávkách

Zkoušky toxicity po opakovaných dávkách jsou určeny k odhalení jakýchkoli fyziologických a/nebo patologických změn vyvolaných opakovaným podáním hodnocené účinné látky nebo kombinace účinných látek a ke stanovení, jak tyto změny souvisí s dávkováním.

V případě látek nebo léčivých přípravků určených výlučně k použití u zvířat, která nejsou určena k produkci potravin, postačuje obvykle jedna zkouška toxicity po opakovaných dávkách u jednoho druhu laboratorních zvířat. Tuto zkoušku lze nahradit zkouškou prováděnou u cílového druhu zvířat. Frekvence a cesta podání a trvání zkoušky by měly být zvoleny s ohledem na navrhované podmínky klinického použití. Zkoušející uvede důvody pro rozsah a trvání zkoušky a zvolené dávky.

V případě látek nebo léčivých přípravků určených k použití u zvířat určených k produkci potravin by měla být zkouška provedena nejméně u dvou druhů zvířat, z nichž jeden není hlodavec. Zkoušející uvede důvody pro volbu druhů, s ohledem na dostupné znalosti o metabolismu přípravku u zvířat a u lidí. Zkoušená látka se podává dutinou ústní. Zkouška trvá nejméně 90 dnů. Zkoušející zřetelně uvede důvody pro volbu metody, frekvence podávání a délku zkoušek.

Nejvyšší dávka se za obvyklých okolností zvolí tak, aby se ukázaly škodlivé účinky. Nejnižší dávka by neměla vyvolat žádné známky toxického působení.

Hodnocení toxických účinků je založeno na sledování chování, růstu, na hematologických a biochemických zkouškách, zejména těch, které se týkají mechanismu vylučování, a také na pitevních zprávách a průvodních histologických údajích. Výběr a rozsah každé skupiny zkoušek závisí na použitém druhu zvířete a na stavu vědeckého poznání v dané době.

V případě nových kombinací známých látek, které byly zkoušeny v souladu s ustanoveními této směrnice, mohou být zkoušky toxicity po opakovaných dávkách, pokud zkoušky toxicity neprokázaly potenciaci nebo nové toxické účinky, vhodně pozměněny zkoušejícím, který musí předložit své důvody pro takové změny.

3.3 *Snášenlivost u cílových druhů zvířat*

Musí být předloženy podrobnosti o veškerých příznacích nesnášenlivosti, které byly pozorovány při studiích provedených u cílových druhů zvířat v souladu s požadavky části 4 kapitoly I oddílu B. Uvedou se dotčené zkoušky, dávky, při kterých se nesnášenlivost projevila, a příslušné druhy a plemena. Dále se uvedou podrobnosti o veškerých neočekávaných fyziologických změnách.

3.4 *Reprodukční toxicita, včetně teratogenních účinků*

3.4.1 *Studie účinků na reprodukci*

Účelem této zkoušky je stanovení možného zhoršení samčích či samicích reprodukčních funkcí nebo škodlivých účinků na potomstvo v důsledku podávání zkoušeného léčivého přípravku nebo látky.

V případě látek nebo léčivých přípravků určených pro použití u zvířat určených k produkci potravin se zkouška účinků na reprodukci provádí formou dvougenerační studie nejméně u jednoho druhu, obvykle hlodavce. Zkoušená látka nebo přípravek se podávají samcům a samicím po přiměřené časové období před pářením. Podávání musí pokračovat až do odstavu F2 generace. Použijí se nejméně tři různé dávky. Nejvyšší dávka se zvolí tak, aby se ukázaly škodlivé účinky. Nejnižší dávka by neměla vyvolat žádné známky toxického působení.

Hodnocení účinků na reprodukci se zakládá na plodnosti, březosti a mateřském chování; sání mateřského mléka, růstu a vývoji potomstva F1 generace od oplození do dospělosti; vývoji F2 generace do odstavu.

3.4.2 *Studie embryotoxických/fetotoxických účinků, včetně teratogenních účinků*

V případě látek nebo léčivých přípravků určených k podání zvířatům určeným k produkci potravin se provedou studie embryotoxických/fetotoxických účinků, včetně teratogenních účinků. Tyto studie musí být provedeny nejméně u dvou druhů savců, obvykle hlodavce a králíka. Podrobnosti zkoušky (počet zvířat, podávaná množství, časy podávání a kritéria pro hodnocení výsledků) závisí na stavu vědeckého poznání v době předložení žádosti a na úrovni statistické významnosti, kterou musí výsledky dosáhnout. Zkoušku na hlodavcích lze spojit se zkouškou účinků na reprodukční funkce.

V případě látek nebo léčivých přípravků, které nejsou určeny pro použití u zvířat určených k produkci potravin, se studie embryotoxických/fetotoxických účinků, včetně teratogenních účinků, provede na nejméně jednom druhu, který může být cílovým druhem, pokud je přípravek určen k použití u zvířat, která by mohla být použita k dalšímu chovu.

3.5 *Mutagenní účinky*

Zkoušky mutagenních účinků mají hodnotit potenciál látky působit přenosné změny v genetické výbavě buněk.

Veškeré nové látky určené k použití ve veterinárních léčivých přípravcích musí být hodnoceny s ohledem na mutagenní vlastnosti.

Počet a typ zkoušek a kritéria pro hodnocení výsledků závisí na stavu vědeckého poznání v době předložení žádosti.

3.6 *Karcinogenní účinky*

Dlouhodobé zkoušky karcinogenity u zvířat se obvykle vyžadují u látek, kterým budou vystaveni lidé, a to

- u látek chemicky blízkých známým karcinogenům,
- u látek, které při zkoušení mutagenních účinků poukázaly na možnou přítomnost karcinogenních účinků,
- u látek, které vykazaly podezřelý projev během zkoušení toxicity.

Při navrhování zkoušek karcinogenity a hodnocení jejich výsledků se zohlední stav vědeckého poznání v době podání žádosti.

3.7 Výjimky

Pokud je léčivý přípravek určen k topickému použití, musí být posouzena systémová absorpce u cílových druhů zvířat. Pokud se prokáže, že je systémová absorpce zanedbatelná, nemusí být prováděny zkoušky toxicity po opakované dávce, zkoušky reprodukční toxicity a zkoušky karcinogenity, s výjimkou případů, kdy

- lze za stanovených podmínek použití očekávat pozření léčivého přípravku zvířetem nebo
- léčivý přípravek může být přítomen v potravinách získaných z ošetřených zvířat (přípravky určené k podání do vemene).

4. Další požadavky

4.1 Imunotoxicita

Pokud účinky pozorované při zkouškách toxicity po opakované dávce u zvířat zahrnují zvláštní změny hmotnosti lymfoidních orgánů nebo histologické změny a změny v buněčném profilu lymfoidních tkání, kostní dřeň nebo periferních leukocytů, musí zkoušející posoudit potřebu provedení dalších zkoušek účinků přípravku na imunitní systém.

Při navrhování těchto zkoušek a hodnocení jejich výsledků se zohlední stav vědeckého poznání v době podání žádosti.

4.2 Mikrobiologické vlastnosti reziduí

4.2.1 Možné účinky na střevní mikroflóru člověka

Mikrobiologické riziko, které představují rezidua antimikrobních látek pro střevní mikroflóru člověka, musí být zkoušeno v souladu se stavem vědeckého poznání v době podání žádosti.

4.2.2 Možné účinky na mikroorganismy používané pro průmyslové zpracování potravin

V některých případech může být nezbytné provést zkoušky ke stanovení, zda rezidua působí potíže ovlivňující technologické postupy při průmyslovém zpracování potravin.

4.3 Pozorování u lidí

Musí být předloženy informace o tom, zda jsou složky veterinárního léčivého přípravku používány jako léčivé přípravky pro léčbu lidí; pokud tomu tak je, musí být vypracována zpráva o veškerých pozorovaných účincích (včetně nežádoucích účinků) u lidí a o jejich příčinách v rozsahu, který může být důležitý pro hodnocení veterinárního léčivého přípravku, případně s ohledem na výsledky hodnocení v literatuře; pokud složky veterinárního léčivého přípravku samy o sobě nejsou používány nebo již nejsou používány jako léčivé přípravky pro léčbu lidí, musí být uvedeny důvody, proč tomu tak je.

5. Ekotoxicita

5.1 Účelem zkoušení ekotoxicity veterinárního léčivého přípravku je hodnocení možných škodlivých účinků, které může přípravek mít na životní prostředí, a stanovení veškerých opatření, která mohou být nezbytná ke snížení těchto rizik.

5.2 Hodnocení ekotoxických vlastností je povinné pro každou žádost o registraci veterinárního léčivého přípravku, kromě žádostí předkládaných podle čl. 12 odst. 3 písm. j) a čl. 13 odst. 1.

5.3 Hodnocení se obvykle provádí ve dvou fázích.

V první fázi zkoušející zhodnotí možný rozsah vystavení životního prostředí přípravku, jeho účinným látkám nebo významným metabolitům, přičemž zohlední

- cílové druhy zvířat a navrhovaný způsobu použití (například hromadná léčba nebo individuální léčba zvířat),
- způsob podávání, zejména pravděpodobný rozsah, ve kterém bude přípravek vstupovat přímo do systémů životního prostředí,
- možné vylučování přípravku, jeho účinných látek nebo významných metabolitů ošetřovanými zvířaty do životního prostředí; přetrvávání v exkretech,
- odstraňování nepoužitých přípravků nebo odpadů z tohoto přípravku.

5.4 Ve druhé fázi, s ohledem na rozsah vystavení životního prostředí přípravku a na dostupné informace o fyzikálně-chemických, farmakologických nebo toxikologických vlastnostech látky, které byly získány při provádění dalších zkoušek a hodnocení požadovaných touto směrnicí, zkoušející následně posoudí, zda je nezbytné, aby byly provedeny další zvláštní zkoušky účinků přípravku na určité ekosystémy.

5.5 Podle potřeby mohou být další zkoušky požadovány pro

- osud a chování v půdě,
- osud a chování ve vodě a vzduchu,
- účinky na vodní organismy,
- účinky na další necílové organismy.

Tyto doplňující zkoušky týkající se veterinárních léčivých přípravků nebo účinných látek nebo vylučovaných metabolitů se provedou v souladu se zkušebními protokoly stanovenými v příloze V směrnice Rady č. 67/548/EHS ze dne 27. června 1967 o sblížení právních a správních předpisů týkajících se klasifikace, balení a označování nebezpečných látek ⁽¹⁾, nebo, pokud tyto dostatečně nepokrývají konečné chování, provedou se v souladu s mezinárodně uznanými postupy. Počet a typ zkoušek a kritéria pro jejich hodnocení závisí na stavu vědeckého poznání v době předložení žádosti o registraci.

Kapitola II

Forma předložení údajů a dokumentů

Jako každá vědecká práce musí dokumentace týkající se zkoušek bezpečnosti obsahovat:

- a) úvod, ve kterém je vymezen předmět, spolu s využitelnými odkazy na bibliografii;
- b) podrobnou identifikaci sledované látky, včetně
 - mezinárodního nechráněného názvu (INN),
 - názvu podle Mezinárodní unie pro čistou a užitou chemii (IUPAC),
 - číslo CAS (Chemical Abstract Service)
 - léčebné a farmakologické klasifikace,
 - synonym a zkratk,
 - strukturního vzorce,
 - molekulárního vzorce,
 - molekulové hmotnosti,
 - čistoty,
 - kvalitativního a kvantitativního složení nečistot,

⁽¹⁾ Úř. věst. L 196, 16.8.1967, s. 1. Směrnice naposledy pozměněná směrnicí Komise 2000/33/ES (Úř. věst. L 136, 8.6.2000, s. 90).

- popisu fyzikálních vlastností,
 - bodu tání,
 - bodu varu,
 - tenze par,
 - rozpustnosti ve vodě a v organických rozpouštědlech vyjádřené v g/l, s uvedením teploty,
 - hustoty,
 - indexu lomu, optické otáčivost atd.;
- c) podrobný zkušební protokol uvádějící důvody vynechání některých z výše uvedených zkoušek, popis metod, použitých zařízení a látek, podrobnosti o druhu, plemeni nebo linii zvířat, kde byla získána, jejich počet a podmínky, za kterých byla držena a krmena, z nichž mimo jiné vyplývá, zda byla prosta specifikovaných patogenů (SPF);
- d) veškeré získané výsledky, ať příznivé nebo nepříznivé. Původní údaje musí být popsány dostatečně podrobně, aby bylo možné kritické hodnocení výsledků nezávisle na jejich interpretaci autorem. Výsledky mohou být provázeny názornými příklady;
- e) statistické hodnocení výsledků, pokud to vyžaduje zkušební program, a rozptýl údajů;
- f) objektivní diskusi o získaných výsledcích, vedoucí k závěru o bezpečnosti látky, o šíři její bezpečnosti u pokusných zvířat a u cílových zvířat a její možné vedlejší účinky, o možnostech jejího využití, o jejich aktivních hladinách dávkování a veškerých možných inkompatibilitách;
- g) podrobný popis a vyčerpávající diskusi o výsledcích studie bezpečnosti reziduí v potravinách a o jejich významu pro hodnocení možných rizik, která představují rezidua pro člověka. Po této diskusi musí následovat návrhy, aby bylo veškeré nebezpečí pro člověka odstraněno využitím mezinárodně uznaných kritérií pro hodnocení, jak jsou například neúčinné toxické dávky u zvířat, návrhy na volbu bezpečnostního faktoru a na přijatelnou denní dávku (ADI);
- h) vyčerpávající diskusi o veškerých rizicích pro osoby, které připravují léčivý přípravek nebo jej podávají zvířatům, následovanou návrhy na příslušná opatření k omezení těchto rizik;
- i) vyčerpávající diskusi o rizicích, která může použití veterinárního léčivého přípravku představovat pro životní prostředí, následovanou vhodnými návrhy k omezení těchto rizik;
- j) veškeré informace nezbytné k co nejpodrobnějšímu seznámení klinických lékařů s využitelností navrhovaného přípravku. Diskuse se doplní informacemi týkajícími se vedlejších účinků a možné léčby akutních toxických reakcí u zvířat, kterým byl přípravek podán;
- k) závěrečnou zprávu odborníka, ve které je uvedena podrobná kritická analýza výše uvedených informací s ohledem na stav vědeckého poznání v době předložení žádosti, spolu s podrobným souhrnem všech výsledků příslušných zkoušek bezpečnosti a s přesnými odkazy na bibliografii.

B. ZKOUŠENÍ REZIDUÍ

Kapitola I

Provádění zkoušek

1. Úvod

Pro účely této směrnice se výrazem „rezidua“ rozumí veškeré účinné látky nebo jejich metabolity, které zůstávají v mase nebo v dalších potravinách získaných ze zvířat, kterým byl dotčený léčivý přípravek podán.

Účelem zkoušení reziduí je stanovit, zda a případně za jakých podmínek a v jakém rozsahu přetrvávají rezidua v potravinách získaných z ošetřených zvířat, a zjistit ochranné lhůty, které mají být dodrženy, aby se zabránilo všem rizikům pro lidské zdraví nebo potížím při průmyslovém zpracování potravin.

Hodnocení rizika spojeného s rezidui zahrnuje stanovení, zda jsou rezidua přítomná ve zvířatech ošetřovaných za doporučených podmínek, a zjištění účinků těchto reziduí.

V případě veterinárních léčivých přípravků určených pro použití u zvířat určených k produkci potravin musí dokumentace týkající se reziduí prokázat:

1. v jakém rozsahu a po jakou dobu přetrvávají rezidua veterinárního léčivého přípravku nebo jeho metabolity ve tkáních ošetřených zvířat nebo v potravinách získaných z těchto zvířat;
2. že je možné stanovit reálnou ochrannou lhůtu, kterou lze za praktických podmínek chovu zvířat dodržet, za účelem zabránění veškerým rizikům pro zdraví spotřebitele potravin získaných z ošetřených zvířat nebo potíží při průmyslovém zpracování potravin;
3. že jsou k ověření dodržování ochranné lhůty dostupné praktické analytické metody vhodné pro rutinní použití.

2. **Metabolismus a kinetika reziduí**

2.1 *Farmakokinetika (absorpce, distribuce, biotransformace, vylučování)*

Účelem farmakokinetických studií ve vztahu k reziduům veterinárních léčivých přípravků je hodnocení absorpce, distribuce, biotransformace a vylučování přípravků u cílových druhů zvířat.

Cílovým druhům zvířat se podává konečný přípravek nebo přípravek, který je bioekvivalentní, v nejvyšší doporučené dávce.

S ohledem na způsob podání se plně popíše rozsah absorpce léčivého přípravku. Pokud je prokázáno, že systémová absorpce přípravků pro topické podání je zanedbatelná, další studie reziduí se nepožadují.

Popíše se distribuce léčivého přípravku u cílových druhů zvířat; zohlední se možnost vazby na bílkoviny plazmy nebo pasáž do mléka nebo vajec a akumulace lipofilních látek.

Popíše se cesty vylučování přípravku z cílových druhů zvířat. Stanoví se a charakterizují hlavní metabolity.

2.2 *Snižování obsahu (deplece) reziduí*

Účelem těchto studií, kterými se měří rychlost snižování obsahu reziduí v cílových zvířatech po posledním podání léčivého přípravku, je stanovení ochranných lhůt.

V různých časových obdobích po podání konečné dávky léčivého přípravku pokusným zvířatům se vhodnými fyzikálními, chemickými nebo biologickými metodami stanoví přítomné množství reziduí; uvedou se technické postupy a spolehlivost a citlivost použitých metod.

3. **Rutinní analytické metody pro stanovení reziduí**

Navrhnou se analytické postupy, které mohou být prováděny během rutinního šetření a které mají hladinu citlivosti, která umožňuje s jistotou stanovit překročení maximálních limitů reziduí povolených právními předpisy.

Navržená analytická metoda se podrobně popíše. Musí být validována a musí být dostatečně robustní pro použití za běžných podmínek rutinního sledování reziduí.

Popíše se tyto charakteristiky:

- specifčnost,
- správnost, včetně citlivosti,
- přesnost,
- mez detekce,
- mez stanovitelnosti,
- praktičnost a použitelnost za běžných laboratorních podmínek,
- vnímavost k interferenci.

Vhodnost navrhované analytické metody se zhodnotí s ohledem na stav vědeckého a technického poznání v době předložení žádosti.

Kapitola II

Forma předložení údajů a dokumentů

Jako každá vědecká práce musí dokumentace týkající se zkoušení reziduí obsahovat:

- a) úvod, ve kterém je vymezen předmět, spolu s využitelnými odkazy na bibliografii;
- b) podrobnou identifikaci sledované látky, včetně
 - složení,
 - čistoty,
 - identifikace šarže,
 - vztahu ke konečnému přípravku,
 - zvláštní aktivity a radiologické čistoty značených látek,
 - umístění značených atomů v molekule;
- c) podrobný zkušební protokol uvádějící důvody vynechání některých z výše uvedených zkoušek, popis metod, použitých zařízení a látek, podrobnosti o druhu, plemeni nebo linii zvířat, kde byla získána, jejich počet a podmínky, za kterých byla držena a krmena;
- d) veškeré získané výsledky, ať příznivé nebo nepříznivé. Původní údaje musí být popsány dostatečně podrobně, aby bylo možné kritické hodnocení výsledků nezávisle na jejich interpretaci autorem. Výsledky mohou být provázeny názornými příklady;
- e) statistické hodnocení výsledků, pokud to vyžaduje zkušební program, a rozptyl údajů;
- f) objektivní diskusi o získaných výsledcích, spolu s návrhy na maximální limity reziduí pro účinné látky obsažené v přípravku, s uvedením příslušných indikátorových reziduí a cílových tkání a s návrhy na ochranné lhůty nezbytné, aby v potravinách získaných z ošetřených zvířat nebyla přítomna žádná rezidua, která by mohla představovat riziko pro spotřebitele;
- g) závěrečnou zprávu odborníka, ve které je uvedena podrobná kritická analýza výše uvedených informací s ohledem na stav vědeckého poznání v době předložení žádosti, spolu s podrobným souhrnem všech výsledků příslušných zkoušek bezpečnosti a s přesnými odkazy na bibliografii.

ČÁST 4

Předklinické zkoušení a klinické hodnocení

Údaje a dokumenty přikládané k žádostem o registraci podle čl. 12 odst. 3 písm. j) a čl. 13 odst. 1 se předkládají v souladu s ustanoveními této části.

Kapitola I

Požadavky na předklinické zkoušení

Předklinická šetření jsou nezbytná ke stanovení farmakologické aktivity a snášenlivosti přípravku.

A. FARMAKOLOGIE

A.1 *Farmakodynamika*

Studie farmakodynamiky sleduje dvě rozdílná hlediska:

Za prvé musí být dostatečně popsány mechanismus působení a farmakologické účinky, na kterých je založeno doporučené používání v praxi. Výsledky se vyjádří kvantitativně (s využitím například křivek postihujících závislost účinku na dávce, účinku na čase apod.) a pokud možno ve srovnání s látkou se známou účinností. Pokud se pro danou účinnou látku uvádí větší účinnost, musí být rozdíl prokázán a musí být ukázáno, že je statisticky významný.

Za druhé musí zkoušející uvést obecné farmakologické hodnocení účinné látky, se zvláštním odkazem na možné vedlejší účinky. Obecně se hodnotí hlavní funkce.

Zkoušející stanoví vliv, který má cesta podání, složení přípravku atd. na farmakologickou aktivitu účinné látky.

Hodnocení se posílí, pokud se doporučená dávka blíží dávce, která může působit nežádoucí účinky.

Zkušební techniky, nejedná-li se o standardní postupy, se popíší tak podrobně, aby je bylo možné opakovat, a zkoušející je validuje. Výsledky zkoušek musí být jasně uvedeny a v případě některých zkoušek musí být udána jejich statistická významnost.

Pokud nejsou předloženy řádné důvody pro opačný postup, musí být rovněž zhodnoceny jakékoliv kvantitativní změny odpovědí vyplývající z opakovaného podání látky.

Kombinace účinných látek mohou vyplývat buď z farmakologických údajů a/nebo z klinických indikací. V prvním případě musí farmakodynamické a/nebo farmakokinetické studie prokázat ty interakce, které mohou činit samotnou kombinaci výhodnou pro klinické použití. V druhém případě, pokud se vědecké odůvodnění kombinace účinných látek hledá na základě klinického sledování, musí zkoušení stanovit, zda lze účinky očekávané od kombinace prokázat u zvířat, a musí být alespoň prověřena významnost veškerých nežádoucích účinků. Jestliže kombinace obsahuje novou účinnou látku, musí být tato látka předem podrobně zhodnocena.

A.2 **Farmakokinetika**

V klinické souvislosti jsou obecně užitečné základní farmakokinetické informace týkající se nové účinné látky.

Farmakokinetické cíle lze rozdělit do dvou hlavních oblastí:

- i) popisná farmakokinetika, která vede k hodnocení základních parametrů, jako je vylučování látky z těla, distribuční objem nebo objemy, průměrný retenční čas atd.;
- ii) použití těchto parametrů ke sledování vztahů mezi režimem dávkování, plazmatickými a tkáňovými koncentracemi a farmakologickými, léčebnými nebo toxickými účinky.

U cílových druhů zvířat je provedení farmakokinetických studií v zásadě nezbytné, aby byla používána léčiva s nejvyšší možnou účinností a bezpečností. Tyto studie jsou zvláště užitečné jako pomoc klinickým lékařům při stanovení režimu dávkování (cesta a místo podání, dávka, interval dávkování, počet podání atd.) a k přijetí režimů dávkování v souladu s některými populačními proměnnými (např. věk, onemocnění). Tyto studie mohou být účinnější u více zvířat a obecně poskytují více informací než klasické studie ke stanovení dávky.

V případě nových kombinací známých látek, které byly zkoušeny dle ustanovení této směrnice, se farmakokinetické studie kombinace nepožadují, pokud lze odůvodnit, že podání účinných látek v pevně dané kombinaci nemění jejich farmakokinetické vlastnosti.

A.2.1 **Biologická dostupnost/bioekvivalence**

Vhodné studie biologické dostupnosti ke stanovení bioekvivalence se provádí

- v případě, kdy se porovnává léčivý přípravek s upraveným složením se stávajícím léčivým přípravkem,
- v případě, kdy se porovnává nový způsob nebo cesta podání se zavedeným způsobem či zavedenou cestou podání,
- ve všech případech uvedených v čl. 13 odst. 1.

B. SNÁŠENLIVOST U CÍLOVÝCH DRUHŮ ZVÍŘAT

Účelem této studie, která se provádí u všech druhů zvířat, pro která je léčivý přípravek určen, je provést u všech těchto druhů místní a celková hodnocení snášenlivosti určená ke stanovení dostatečně širokého tolerovaného dávkování, jež by umožnilo dostatečné meze bezpečnosti, a klinických příznaků nesnášenlivosti za použití doporučené cesty nebo cest podání, pokud toho lze dosáhnout zvýšením léčebné dávky nebo prodloužením trvání léčby. Zprávy o těchto hodnoceních musí obsahovat co nejpodrobnější údaje o očekávaných farmakologických účincích a nežádoucích účincích; hodnocení nežádoucích účinků musí být provedeno s nutným zohledněním skutečnosti, že použitá zvířata mohou mít velmi vysokou hodnotu.

Léčivý přípravek musí být podáván alespoň doporučenou cestou podání.

C. REZISTENCE

Údaje o výskytu rezistentních organismů jsou nezbytné v případech léčivých přípravků použitých k prevenci nebo léčbě infekčních chorob nebo parazitárních invazí zvířat.

Kapitola II

Požadavky na klinické hodnocení

1. Obecné zásady

Účelem klinických hodnocení je prokázat nebo doložit účinek veterinárního léčivého přípravku po podání doporučené dávky, stanovit jeho indikace a kontraindikace podle druhu, věku, plemene a pohlaví, pokyny k jeho použití, veškeré nežádoucí účinky, které může mít, a jeho bezpečnost a snášenlivost za obvyklých podmínek použití.

Pokud nejsou předloženy řádné důvody, musí být klinické hodnocení provedeno s využitím zvířat v kontrolních skupinách (kontrolovaná klinická hodnocení). Dosažený účinek se porovná s účinkem placeba nebo neošetřování nebo s účinkem registrovaného léčivého přípravku, o kterém je známo, že má léčebný účinek. Musí být podány zprávy o všech získaných výsledcích, příznivých i nepříznivých.

Uvedou se metody použité ke stanovení diagnózy. Výsledky musí být uvedeny s využitím kvantitativních nebo konvenčních klinických kritérií. Použijí se a odůvodní se odpovídající statistické metody.

V případě veterinárního léčivého přípravku určeného primárně k použití jako stimulant užitkovosti se zvláštní pozornost věnuje

- užitkovosti zvířat,
- kvalitě živočišné produkce (smyslové, výživové, hygienické a technologické vlastnosti),
- konverzi živin a růstu zvířete,
- obecnému zdravotnímu stavu zvířete.

Zkušební údaje musí být potvrzeny údaji získanými za praktických terénních podmínek.

Pokud může žadatel prokázat, že není schopen v případě konkrétních léčebných indikací předložit komplexní údaje o léčebném účinku, protože

- a) indikace, pro které je daný léčivý přípravek určen, se vyskytují tak vzácně, že od žadatele nelze oprávněně očekávat, že předloží vyčerpávající údaje;
- b) za stávajícího stavu vědeckého poznání nelze předložit vyčerpávající informace;

může být rozhodnutí o registraci vydáno pouze za následujících podmínek:

- a) daný veterinární léčivý přípravek je vydáván pouze na veterinární předpis a může být v určitých případech podáván pouze za přísného veterinárního dohledu;
- b) příbalová informace a veškeré další informace upozorňují praktického veterinárního lékaře na skutečnost, že s ohledem na některé zvláštní aspekty daného léčivého přípravku nejsou dostupné údaje doposud úplné.

2. Provedení hodnocení

Všechna veterinární klinická hodnocení musí být prováděna v souladu s plně posouzeným podrobným protokolem hodnocení, který je písemně zaznamenán před zahájením hodnocení. Dobré životní podmínky zvířat zařazených do hodnocení podléhají veterinárnímu dozoru a plně se zohledňují při přípravě každého protokolu hodnocení a v průběhu celého hodnocení.

Musí být požadovány předem vypracované systematické písemné postupy pro organizaci, provádění, sběr údajů, dokumentaci a ověřování klinických hodnocení.

Před zahájením hodnocení musí být získán a zaznamenán informovaný souhlas majitele zvířat, která budou zařazena do hodnocení. Majitel zvířat musí být zejména písemně informován o důsledcích, které má zařazení zvířat do hodnocení pro následné odstraňování ošetřených zvířat a pro získávání potravin z nich. Kopie tohoto oznámení, podepsaná a datovaná majitelem zvířat, se zařadí do dokumentace hodnocení.

Pokud není hodnocení prováděno s využitím zaslepení, ustanovení článků 58, 59 a 60 o označování na obalu veterinárních léčivých přípravků se použijí obdobně pro označování přípravků určených k použití ve veterinárních klinických hodnoceních. Ve každém případě musí být obal výrazně a nesmazatelně označen slovy „pouze k veterinárnímu klinickému hodnocení“.

Kapitola III

Údaje a dokumenty

Jako každá vědecká práce musí dokumentace týkající se účinnosti obsahovat úvod, ve kterém je vymezen předmět, spolu s využitelnými odkazy na bibliografii.

Celá předklinická a klinická dokumentace musí být dostatečně podrobná, aby umožnila objektivní úsudek. Žadateli musí být podány zprávy o všech studiích a hodnoceních, příznivých i nepříznivých.

1. Záznamy o předklinických pozorováních

Kdykoli je to možné, uvádějí se výsledky

- a) zkoušek prokazujících farmakologické působení;
- b) zkoušek prokazujících farmakologické mechanismy, které jsou podkladem léčebného účinku;
- c) zkoušek prokazujících hlavní farmakokinetické procesy.

Pokud se v průběhu zkoušek vyskytnou neočekávané výsledky, musí být podrobně popsány.

Dále se u všech předklinických studií uvedou následující údaje:

- a) shrnutí;
- b) podrobný protokol hodnocení, ve kterém je uveden popis metod, použitého zařízení a látek, podrobnosti jako druh, věk, hmotnost, pohlaví, počet, plemeno nebo linie zvířat, identifikace zvířat, dávka, cesta a rozvrh podávání;
- c) případné statistické hodnocení výsledků;
- d) objektivní diskuse o získaných výsledcích vedoucí k závěrům o bezpečnosti a účinnosti přípravku.

Pokud některý z těchto údajů úplně nebo částečně chybí, musí být podáno vysvětlení.

2.1 Záznamy klinických pozorování

Zkoušející předkládají veškeré údaje v případě individuálního ošetření na individuálních záznamových arších a v případě hromadného ošetření na hromadných záznamových arších.

Předložené údaje mají následující formu:

- a) jméno, adresa, funkce a kvalifikace pověřeného zkoušejícího;
- b) místo a datum provedení ošetření; jméno a adresa majitele zvířat;

- c) podrobnosti o protokolu hodnocení s uvedením popisu použitých metod, včetně metod náhodného výběru a zaslepení, podrobnosti jako cesta podání, časový rozvrh podávání, dávka, identifikace zvířat zařazených do hodnocení, druhu, plemena nebo linie, věk, hmotnost, pohlaví, fyziologický stav;
- d) způsob chovu a krmení, s uvedením složení krmiva a povahy a množství všech doplňkových látek obsažených v krmivu;
- e) anamnéza (co možná nejúplnější), výskyt a průběh všech interkurentních onemocnění;
- f) diagnóza a použité prostředky pro její stanovení;
- g) příznaky a závažnost onemocnění, pokud možno podle konvenčních kritérií;
- h) přesné určení přípravku pro klinické hodnocení použitého v hodnocení;
- i) dávkování léčivého přípravku, způsob, cesta a frekvence podávání a případná opatření přijatá při podávání (délka podání injekce atd.);
- j) délka trvání ošetřování a období následného pozorování;
- k) veškeré podrobnosti týkající se léčivých přípravků (jiných než zkoušený přípravek), které byly podávány v období, kdy jsou zvířata vyšetřována, před nebo současně se zkoušeným přípravkem, a v případě současného podání podrobnosti o pozorovaných interakcích;
- l) veškeré výsledky klinických hodnocení (včetně nepříznivých nebo negativních výsledků) s úplným uvedením klinických pozorování a výsledků objektivních zkoušek působení (laboratorní vyšetření, fyziologické zkoušky) požadovaných pro posouzení žádosti; musí být uvedeny použité techniky a musí být vysvětlen význam všech odchylek ve výsledcích (například odchylky v metodě, odchylky mezi jednotlivci nebo účinek medikace); doložení farmakodynamického účinku u zvířat není samo o sobě dostatečné k odůvodnění závěrů týkajících se jakéhokoliv léčebného účinku;
- m) veškeré údaje o všech nezamýšlených účincích, ať jsou škodlivé či nikoliv, a o všech opatřeních přijatých v jejich důsledku; pokud je to možné, prošetří se příčinný vztah;
- n) účinek na užitkovost zvířat (např. snáška vajec, produkce mléka a reprodukční ukazatele);
- o) účinky na kvalitu potravin získaných z ošetřených zvířat, zejména jde-li o léčivé přípravky určené k použití jako stimulatory užitkovosti;
- p) závěr o každém individuálním případě, nebo u hromadného ošetřování o každém hromadném případě.

Pokud jedna nebo více položek a) až p) chybí, musí být podáno odůvodnění.

Držitel rozhodnutí o registraci učiní veškerá nezbytná opatření, aby byly původní dokumenty, které tvořily základ předložených údajů, uchovány po dobu nejméně pěti let od uplynutí platnosti registrace veterinárního léčivého přípravku.

2.2 Shrnutí a závěry klinických pozorování

Pro každé klinické hodnocení se klinická pozorování shrnou v přehledu zkoušek a jejich výsledků, s uvedením zejména

- a) počtu zvířat v kontrolních skupinách, počtu zvířat ošetřovaných individuálně nebo hromadně, s rozlišením podle druhu, plemene nebo linie, věku a pohlaví;
- b) počtu zvířat vyřazených předběžně z hodnocení a důvodů pro takové vyřazení;
- c) v případě zvířat z kontrolních skupin, zda
 - nebyla nijak ošetřována,
 - jim bylo podáváno placebo,
 - jim byl podáván jiný registrovaný léčivý přípravek se známým účinkem,
 - jim byla podávána zkoušená účinná látka ve formě přípravku odlišného složení nebo odlišnou cestou;

- d) frekvence pozorovaných nežádoucích účinků;
- e) pozorování týkajících se účinku na užitkovost (např. snášku vajec, produkci mléka, reprodukční ukazatele a jakost potravin);
- f) podrobností týkajících se pokusných zvířat, u kterých může být zvýšené riziko v důsledku jejich věku, způsobu chovu nebo krmení, nebo účelu, pro který jsou určena, nebo zvířat, jejichž fyziologický nebo patologický stav vyžaduje zvláštní zřetel;
- g) statistické hodnocení výsledků, pokud to požaduje program zkoušení.

Zkoušející na závěr vypracuje z podkladů zkoušek obecné závěry vyjadřující jeho stanovisko týkající se neškodnosti léčivého přípravku za navrhovaných podmínek použití, léčebného účinku přípravku, spolu s veškerými užitečnými informacemi týkajícími se indikací a kontraindikací, dávkování a průměrné délky léčby a popřípadě veškerých pozorovaných interakcí s ostatními léčivými přípravky nebo doplňkovými látkami v krmivech a veškerých zvláštních opatření, která mají být přijímána v průběhu léčby, a klinických příznaků předávkování.

V případě pevně daných kombinací léčivých látek zkoušející dále vypracuje závěry týkající se bezpečnosti a účinnosti přípravku ve srovnání s odděleným podáváním dotčených účinných látek.

3. Závěrečná zpráva odborníka

V závěrečné zprávě odborníka musí být uvedeno podrobné kritické hodnocení celé předklinické a klinické dokumentace s ohledem na stav vědeckého poznání v době předložení žádosti spolu s podrobným shrnutím předložených výsledků zkoušek a hodnocení a přesnými odkazy na bibliografii.

HLAVA II

Požadavky na imunologické veterinární léčivé přípravky

Aniž jsou dotčeny zvláštní požadavky stanovené právními předpisy Společenství o tlumení a eradikaci nákaz zvířat, vztahují se na imunologické veterinární léčivé přípravky následující požadavky.

ČÁST 5

Souhrn registrační dokumentace

A. SPRÁVNÍ ÚDAJE

Imunologický veterinární léčivý přípravek, který je předmětem žádosti, je identifikován názvem a názvem účinných látek společně se silou a lékovou formou, způsobem a cestou podání a popisem konečného prodejního balení přípravku.

Uvede se jméno a adresa žadatele společně se jménem a adresou výrobce a míst, která jsou zapojena v různých stupních výroby (včetně výrobce konečného přípravku a výrobce či výrobců účinné látky či látek), Na případně se jménem a adresou dovozce.

Žadatel uvede počet a označení svazků dokumentace předložených se žádostí, a pokud jsou poskytovány i vzorky, vyznačí jaké.

K správním údajům se připojí kopie dokumentu, který prokazuje, že výrobce má povolení výroby imunologických veterinárních léčivých přípravků podle článku 44 (spolu s krátkým popisem místa výroby). Navíc uvede seznam organismů, se kterými se v místě výroby zachází.

Žadatel předloží seznam zemí, ve kterých byla udělena registrace, kopie všech souhrnů údajů o přípravku podle článku 14, jak byly schváleny členskými státy, a seznam zemí, ve kterých byla žádost předložena.

B. SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

Žadatel navrhne souhrn údajů o přípravku v souladu s článkem 14.

Dále žadatel poskytne jeden nebo více vzorků nebo návrhů obalu imunologického veterinárního léčivého přípravku, společně s příbalovou informací, pokud je požadována.

C. ZPRÁVY ODBORNÍKŮ

Podle čl. 15 odst. 2 a 3 musí být zprávy odborníků předloženy ke všem aspektům dokumentace.

Každá zpráva odborníka musí obsahovat kritické zhodnocení různých zkoušek a/nebo hodnocení, které byly provedeny v souladu s touto směrnicí, a uvádět veškeré údaje důležité pro hodnocení. Odborník uvede své stanovisko k tomu, zda byly poskytnuty dostatečné záruky s ohledem na jakost, bezpečnost a účinnost příslušného přípravku. Pouhé shrnutí faktů není dostatečné.

Všechny důležité údaje se shrnou v dodatku ke zprávě odborníka, včetně úpravy do tabulek nebo grafů, je-li to možné. Zpráva odborníka a souhrny musí obsahovat přesné křížové odkazy na informace obsažené v hlavní dokumentaci.

Každá zpráva odborníka musí být připravena kvalifikovanou a zkušenou osobou. Musí být odborníkem podepsána a datována a ke zprávě musí být připojena krátká informace o vzdělání a profesních zkušenostech odborníka. Uvede se profesní vztah odborníka k žadateli.

ČÁST 6

Analytické (fyzikálně-chemické, biologické nebo mikrobiologické) zkoušky imunologických veterinárních léčivých přípravků

Všechny zkušební postupy musí odpovídat současnému stavu vědeckého pokroku a musí být validovány; předložit se výsledky validačních studií.

Všechny zkušební postupy musí být popsány dostatečně přesně a podrobně, aby byly reprodukovatelné při kontrolních zkouškách prováděných na žádost příslušného orgánu; jakékoliv zvláštní přístroje a zařízení, které mohou být použity, musí být dostatečně podrobně popsány, případně s příloženým nákresem. Složení laboratorních činidel se v případě potřeby doplní způsobem přípravy. V případě zkušebních postupů uvedených v *Evropském lékopise* nebo *lékopise členského státu* může být tento popis nahrazen přesným odkazem na daný lékopis.

A. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ ÚDAJE O SLOŽKÁCH

Údaje a dokumenty, které musí být přiloženy k žádostem o registraci podle čl. 12 odst. 3 písm. c), se předkládají v souladu s následujícími požadavky.

1. Kvalitativní údaje

„Kvalitativními údaji“ o všech složkách léčivého přípravku se rozumí označení nebo popis

- účinné látky či účinných látek,
- složek adjuvans,
- pomocné látky či pomocných látek bez ohledu na jejich povahu nebo použité množství, včetně konzervačních látek, stabilizátorů, emulgátorů, barviv, látek pro úpravu chuti a vůně, identifikátorů atd.,
- složek lékové formy podávané zvířatům.

Tyto údaje se doplní jakýmkoliv důležitými údaji o obalu a případně o způsobu jeho uzavření, společně s podrobnostmi o prostředcích, pomocí nichž bude imunologický veterinární léčivý přípravek používán nebo podáván a které s ním budou dodávány.

2. „Obvyklou terminologií“, která se má používat při popisu složek imunologických veterinárních léčivých přípravků, se bez dotčení ostatních ustanovení čl. 12 odst. 3 písm. c) rozumí

- v případě látek uvedených v *Evropském lékopise*, nebo pokud v něm nejsou uvedeny, v národním lékopise jednoho z členských států, hlavní název příslušné monografie s odkazem na daný lékopis,

- v případě ostatních látek mezinárodní nechráněný název doporučený Světovou zdravotnickou organizací, který může být provázen jiným nechráněným názvem, nebo pokud tyto názvy neexistují, přesné vědecké označení; látky, které nemají mezinárodní nechráněný název nebo přesné vědecké označení, se popisují údaji o původu a způsobu přípravy, s případným doplněním jakýchkoliv jiných důležitých podrobností,
- v případě barviv označení „E“ kódem, který je jim přidělen směrnicí Rady 78/25/EHS.

3. Kvantitativní údaje

Při uvádění „kvantitativních údajů“ o účinných látkách imunologických veterinárních léčivých přípravků je nezbytné, kdykoliv je to možné, uvádět počet organismů, obsah zvláštních bílkovin, hmotnost, počet mezinárodních jednotek (IU) nebo jednotek biologické účinnosti, a to buď v jednotce pro dávkování, nebo v jednotce objemu, a s ohledem na adjuvans a pomocné látky uvádět hmotnost nebo objem každé z nich s náležitým přihlédnutím k podrobnostem stanoveným v oddílu B.

Pokud byla definována mezinárodní jednotka biologické účinnosti, použije se tato jednotka.

Jednotky biologické účinnosti, pro které neexistují žádné publikované údaje, se vyjádří tak, aby byla poskytnuta jednoznačná informace o účinnosti látek, např. uvedením imunologického účinku, na kterém je založena metoda pro stanovení dávky.

4. Farmaceutický vývoj

Předloží se vysvětlení týkající se volby složení, složek a vnitřního obalu, doložené vědeckými údaji o farmaceutickém vývoji. Uvede se nadsazení s jeho odůvodněním. Prokáže se účinnost všech způsobů konzervace.

B. POPIS ZPŮSOBU VÝROBY KONEČNÉHO PŘÍPRAVKU

Popis způsobu výroby přiložený k žádosti o registraci podle čl. 12 odst. 3 písm. d) se uvede tak, aby poskytoval dostatečný přehled o povaze prováděných operací.

Pro tento účel musí obsahovat alespoň

- různé stupně výroby (včetně postupů purifikace), aby bylo možné posoudit opakovatelnost výrobního postupu a rizika nežádoucího ovlivnění konečných přípravků, jako je mikrobiologická kontaminace,
- v případě kontinuální výroby úplné podrobnosti týkající se opatření provedených k zajištění homogenity a shody mezi jednotlivými šaržemi konečného přípravku,
- uvedení látek, které nelze v průběhu výroby získat,
- podrobnosti o přípravě nerozplněného přípravku, s uvedením kvantitativních údajů o všech použitých látkách,
- uvedení stupňů výroby, ve kterých se provádí odběr vzorků pro kontrolní zkoušky v průběhu výrobního procesu.

C. VÝROBA A KONTROLA VÝCHOZÍCH SUROVIN

Pro účely tohoto odstavce se „výchozími surovinami“ rozumějí všechny složky použité pro výrobu imunologického veterinárního léčivého přípravku. Kultivační média použitá pro výrobu účinné látky se považují za samostatnou výchozí surovinu.

V případě

- účinné látky, která není popsána v *Evropském lékopise* nebo v lékopise členského státu,
nebo
- účinné látky, která je popsána v *Evropském lékopise* nebo v lékopise členského státu, pokud je vyrobena způsobem, jenž může zanechat nečistoty neuvedené v lékopisné monografii a pro kterou je monografie pro kontrolu její jakosti nedostatečná,

kteřá je vyráběna osobou odlišnou od žadatele, může žadatel zařídit, aby podrobný popis způsobu výroby, kontroly jakosti během výroby a validace procesu byly dodány příslušným orgánům přímo výrobcem účinné látky. V tomto případě však výrobce poskytne žadateli veškeré údaje, které mohou být pro žadatele nezbytné, aby převzal odpovědnost za léčivý přípravek. Výrobce písemně potvrdí žadateli, že zajistí shodu mezi jednotlivými šaržemi a nezmění výrobní proces nebo specifikace, aniž by informoval žadatele. Dokumenty a údaje přikládá k žádosti o takovou změnu se dodají příslušným orgánům.

Údaje a dokumenty přikládá k žádosti o registraci podle čl. 12 odst. 3 písm. i) a j) a čl. 13 odst. 1 musí obsahovat výsledky zkoušek týkajících se kontroly jakosti všech použitých složek a předkládají se v souladu s následujícími ustanoveními.

1. Výchozí suroviny uvedené v lékopisech

Monografie *Evropského lékopisu* se použijí pro všechny látky, které jsou v něm uvedeny.

Pokud jde o ostatní látky, může každý členský stát požadovat dodržování svého vlastního národního lékopisu s ohledem na přípravky vyráběné na jeho území.

Jsou-li složky v souladu s požadavky *Evropského lékopisu* nebo lékopisu jednoho z členských států, považují se ustanovení čl. 12 odst. 3 písm. i) za splněná. V tomto případě může být popis analytických metod nahrazen podrobným odkazem na daný lékopis.

Odkaz na lékopisy třetích zemí může být uznán v případech, kdy látka není popsána ani v *Evropském lékopise*, ani v příslušném národním lékopise; v tomto případě se monografie předloží případně spolu s překladem, za který je odpovědný žadatel.

Barviva musí ve všech případech splňovat požadavky směrnice 78/25/EHS.

Rutinní zkoušky prováděné u každé šarže výchozích surovin musí odpovídat těm, které jsou uvedeny v žádosti o registraci. Jestliže jsou používány jiné zkoušky než ty, které jsou uvedeny v lékopise, musí být předložen důkaz, že výchozí suroviny splňují požadavky na jakost podle daného lékopisu.

V případech, kdy by specifikace nebo jiná ustanovení uvedená v monografii *Evropského lékopisu* nebo v lékopise členského státu mohla být nedostatečná pro zajištění jakosti látky, mohou příslušné orgány požadovat od osoby odpovědné za uvedení přípravku na trh vhodnější specifikace.

Příslušné orgány informují orgány odpovědné za daný lékopis. Žadatel o registraci poskytne orgánům příslušného lékopisu podrobnosti o údajné nedostatečnosti a o použitých doplňujících specifikacích.

V případech, kdy není výchozí surovina popsána ani v *Evropském lékopise*, ani v lékopise členského státu, může být uznán soulad s monografií lékopisu třetí země; v takových případech předloží žadatel kopii monografie, v případě potřeby společně s validací zkušebních postupů obsažených v monografii a případně s překladem. Pro účinné látky se předloží důkaz o tom, že monografie je schopná kontrolovat odpovídajícím způsobem jejich jakost.

2. Výchozí suroviny neuvedené v lékopise

2.1 Výchozí suroviny biologického původu

Popis se uvede formou monografie.

Výroba očkovacích látek musí být pokud možno založena na systému jednotné inokulace a na zavedených buněčných bankách. Pro výrobu imunologických veterinárních léčivých přípravků obsahujících séra musí být uveden původ, obecný zdravotní a imunologický stav zvířat, od kterých jsou získávána; musí být používány definované směsi surovin.

Původ a veškeré kroky prováděné s výchozími surovinami musí být popsány a dokumentovány. V případě geneticky upravených výchozích surovin musí tyto informace obsahovat podrobnosti, jako popis výchozích buněk nebo kmenů, konstrukci expresního vektoru (název, původ, funkce replikonu, promotor a další prvky regulátora), kontrolu účinné inzerce sekvence DNA nebo RNA, oligonukleotidové sekvence plazmidového vektoru v buňkách, plazmid použitý pro kontrasekci, přidané nebo deletované geny, biologické vlastnosti konečného systému a exprimované geny, číslo kopie a genetickou stabilitu.

Inokula, včetně buněčných bank a neupraveného séra pro výrobu imunních sér, musí být zkoušena na identitu a přítomnost cizích *agens*.

Musí být předloženy informace týkající se všech použitých látek biologického původu ve všech stupních výrobního procesu. Informace zahrnují

- podrobnosti o zdroji surovin,
- podrobnosti o veškerých prováděných úpravách, purifikaci a inaktivaci, společně s údaji o validaci těchto postupů a kontrolách prováděných v jednotlivých stupních výrobního procesu,
- podrobnosti o všech zkouškách na kontaminaci prováděných u každé šarže látky.

Pokud je zjištěna přítomnost nebo existuje-li podezření na přítomnost cizích *agens*, musí být příslušná surovina vyřazena z výroby nebo použita pouze za velmi výjimečných okolností, pouze když další zpracování přípravku zajistí jejich odstranění nebo inaktivaci; odstranění nebo inaktivace těchto cizích *agens* musí být prokázáno.

Pokud jsou použity buněčné banky, musí být prokázáno, že buněčné charakteristiky zůstávají nezměněny až do nejvyšší pasáže použité pro výrobu.

V případě živých oslabených očkovacích látek musí být předložen důkaz stability dosaženého oslabení inokula.

Pokud to požaduje příslušný orgán, předloží se vzorky biologické výchozí suroviny nebo činidel použitých v kontrolních postupech, aby mohl tento orgán zajistit provedení kontrolních zkoušek.

2.2 Výchozí suroviny, které nemají biologický původ

Popis se uvede formou monografie s následujícími náležitostmi

- název výchozí suroviny splňující požadavky oddílu A bodu 2 musí být doplněn všemi obchodními nebo vědeckými synonymy,
- popis výchozí suroviny uvedený formou podobou té, která je používána v popisné části látek v *Evropském lékopise*,
- funkce výchozí suroviny,
- způsob identifikace,
- čistota se popisuje ve vztahu k celkovému množství očekávaných nečistot, zejména těch, které mohou mít škodlivý účinek, a případně těch, které by s ohledem na kombinaci látek, jichž se žádost týká, mohly nežádoucím způsobem ovlivnit stabilitu léčivého přípravku nebo zkusit analytické výsledky. Musí být předložen krátký popis provedených zkoušek k určení čistoty každé šarže výchozí suroviny,
- uvedou se všechna zvláštní opatření, která mohou být nezbytná při skladování výchozí suroviny, a, v případě potřeby, maximální doba skladování.

D. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ TÝKAJÍCÍ SE PREVENCE PŘENOSU ZVÍŘECÍCH SPONGIFORMNÍCH ENCEFALOPATIÍ

Žadatel musí prokázat, že veterinární léčivý přípravek je vyráběn v souladu s Pokynem pro minimalizaci rizika přenosu *agens* zvířecí spongiformní encefalopatie prostřednictvím veterinárních léčivých přípravků a s jeho dodatky zveřejněnými Evropskou komisí ve svazku 7 své publikace *Pravidla pro léčivé přípravky v Evropském společenství*.

E. KONTROLNÍ ZKOUŠKY PROVÁDĚNÉ V PRŮBĚHU VÝROBNÍHO PROCESU

1. Údaje a dokumenty přiložené k žádosti o registraci podle čl. 12 odst. 3 písm. i) a j) a čl. 13 odst. 1 obsahují údaje týkající se kontrolních zkoušek přípravku, které mohou být prováděny ve při výrobě ve stadiu meziproduktu za účelem ověření souladu výrobního procesu a konečného přípravku.

2. V případě inaktivovaných nebo detoxikovaných očkovacích látek, musí být inaktivace či detoxikace zkoušeny v každém výrobním cyklu bezprostředně po proběhnutí procesu inaktivace či detoxikace.

F. KONTROLNÍ ZKOUŠKY KONEČNÉHO PŘÍPRAVKU

Údaje a dokumenty přiložené k žádosti o registraci podle čl. 12 odst. 3 písm. i) a j) a čl. 13 odst. 1 obsahují údaje týkající se kontrolních zkoušek konečného přípravku. Pokud existují příslušné monografie a pokud jsou použity jiné zkušební postupy a limity, než jsou uvedeny v monografiích *Evropského lékopisu* nebo, pokud v něm nejsou uvedeny, lékopisu členského státu, musí být předložen důkaz, že by konečný přípravek, pokud by byl zkoušen podle daných monografií, splňoval požadavky na jakost daného lékopisu pro příslušnou lékovou formu. V žádosti o registraci se uvedou ty zkoušky, které jsou prováděny na reprezentativních vzorcích každé šarže konečného přípravku. Musí být uvedena četnost zkoušek, které nejsou prováděny u každé šarže. Uvedou se limity pro propouštění.

1. **Obecné vlastnosti konečného přípravku**

Určité zkoušky obecných vlastností přípravku musí být vždy zařazeny mezi zkoušky konečného přípravku, a to i v případě, že byly provedeny v průběhu výrobního procesu.

Tyto zkoušky, jsou-li použitelné, se týkají kontroly průměrných hmotností a maximálních odchylek, mechanických, fyzikálních nebo mikrobiologických zkoušek, fyzikálních vlastností, jako jsou hustota, pH, index lomu atd. Pro každou z těchto vlastností musí žadatel pro každý jednotlivý případ určit specifikace s odpovídajícími přípustnými limity.

2. **Identifikace a stanovení obsahu účinné látky či účinných látek**

U všech zkoušek se uvede s dostatečně přesnými podrobnostmi popis metod analýzy konečného přípravku, aby je bylo možné snadno opakovat.

Stanovení biologické účinnosti účinné látky či účinných látek se provede buď u průměrného reprezentativního vzorku výrobní šarže, nebo u určitého počtu jednotek pro dávkování analyzovaných jednotlivě.

Pokud je to nezbytné, provede se zvláštní zkouška identifikace.

V určitých výjimečných případech, pokud by stanovení obsahu účinných látek, které jsou velmi početné nebo přítomné ve velmi nízkých množstvích, vyžadovalo složité, obtížně proveditelné zkoušení každé výrobní šarže, může být stanovení obsahu jedné nebo více účinných látek v konečném přípravku vynecháno za výslovné podmínky, že jsou taková stanovení prováděna při výrobě ve stadiu meziproductů v co možná nejpozdějším stadiu výrobního procesu. Toto upuštění nesmí být rozšířeno na charakterizaci daných látek. Tento zjednodušený postup musí být doplněn metodou kvantitativního hodnocení umožňující příslušným orgánům ověřit shodu imunologického veterinárního léčivého přípravku s jeho specifikací poté, co byl uveden na trh.

3. **Identifikace a stanovení obsahu *adjuvans***

Pokud jsou k dispozici zkušební postupy, musí být u konečného přípravku ověřeno množství a povaha *adjuvans* a jeho složek.

4. **Identifikace a stanovení obsahu pomocných látek**

Pokud je to nutné, pomocná látka či pomocné látky podléhají alespoň zkouškám totožnosti.

Zkušební postup navržený pro identifikaci barviv musí umožnit ověření, že jsou takové látky uvedeny v seznamu přiloženém ke směrnici 78/25/EHS.

Určení horního a spodního limitu je povinné pro konzervační látky; určení horního limitu je povinné pro jakoukoliv jinou pomocnou látku, která může být příčinou nežádoucího účinku.

5. **Zkoušky bezpečnosti**

Kromě výsledků zkoušek předložených v souladu s částí 7 této přílohy musí být uvedeny údaje o zkouškách bezpečnosti. Tyto zkoušky spočívají nejlépe ve studiích předávkování prováděných alespoň u jednoho z nejcitlivějších cílových druhů a alespoň doporučenou cestou podání, která představuje největší riziko.

6. Zkoušky na sterilitu a čistotu

V souladu s povahou imunologického veterinárního léčivého přípravku, způsobem a podmínkami výroby se provedou příslušné zkoušky pro důkaz nepřítomnosti kontaminace cizími agens nebo jinými látkami.

7. Inaktivace

Na přípravku v konečném vnitřním obalu se případně provede zkouška k ověření inaktivace.

8. Reziduální vlhkost

Každá šarže lyofylozovaného přípravku musí být zkoušena na obsah reziduální vlhkosti.

9. Shoda mezi jednotlivými šaržemi

K zajištění toho, aby byla účinnost jednotlivých šarží opakovatelná, a k důkazu splnění specifikací musí být u každého konečného nerozplněného přípravku nebo u každé šarže konečného přípravku provedeny zkoušky účinnosti, s příslušnými limity, založené na metodách prováděných *in vitro*, nebo *in vivo*, případně včetně příslušných referenčních látek; za výjimečných okolností může být zkoušení účinnosti prováděno při výrobě ve stadiu meziprojektu, v co možná nejpozdější fázi výrobního procesu.

G. ZKOUŠKY STABILITY

Údaje a dokumenty přikládání k žádosti o registraci podle čl. 12 odst. 3 písm. f) a i) musí být předloženy v souladu s následujícími požadavky.

Uvede se popis zkoušek, na jejichž základě byla stanovena doba použitelnosti navržená žadatelem. Tyto zkoušky musí být vždy studiem prováděnými v reálném čase; musí být provedeny u dostatečného počtu šarží vyrobených v souladu s popsáním výrobním postupem a s přípravky skladovaných v konečném vnitřním obalu či konečných vnitřních obalech; tyto zkoušky zahrnují biologické a fyzikálně-chemické zkoušky stability.

Závěry musí obsahovat výsledky analýz odůvodňující navrženou dobu použitelnosti za všech doporučených podmínek skladování.

V případě přípravků podávaných v krmivu musí být rovněž uvedeny informace o době použitelnosti přípravku v různých stadiích přimíchání do krmiva, pokud je vmícháván v souladu s doporučenými pokyny.

Pokud konečný přípravek vyžaduje, aby byl před podáním rekonstituován, předloží se podrobnosti o navrhované době použitelnosti přípravku rekonstituovaného v souladu s doporučením. Předloží se údaje dokládající navrhovanou dobu použitelnosti rekonstituovaného přípravku.

ČÁST 7**Zkoušení bezpečnosti****A. ÚVOD**

1. Zkoušky bezpečnosti musí ukázat možná rizika imunologického veterinárního léčivého přípravku, která se mohou vyskytnout za navržených podmínek použití u zvířat; tato rizika se vyhodnotí ve vztahu k možným přínosům přípravku.

Pokud imunologický veterinární léčivý přípravek obsahuje živé organismy, zejména takové, které mohou být rozšiřovány očkováními zvířaty, hodnotí se možné riziko pro neočkovaná zvířata stejného nebo jiného druhu, která mohou být vystavena přípravku.

2. Údaje a dokumenty přikládání k žádosti o registraci podle čl. 12 odst. 3 písm. j) a čl. 13 odst. 1 musí být předloženy v souladu s požadavky oddílu B.
3. Členské státy zajistí, aby byly laboratorní zkoušky prováděny ve shodě se zásadami správné laboratorní praxe stanovenými ve směrnicích 87/18/EHS a 88/320/EHS.

B. OBECNÉ POŽADAVKY

1. Zkoušky bezpečnosti se provádějí u cílových druhů.
2. Použitá dávka musí odpovídat množství přípravku doporučenému pro použití a obsahujícímu maximální titr nebo účinnost, pro kterou je žádost předložena.
3. Vzorek použitý pro zkoušení bezpečnosti musí být odebrán z šarže nebo šarží vyrobených v souladu s výrobním postupem popsáním v žádosti o registraci.

C. LABORATORNÍ ZKOUŠKY**1. Bezpečnost podání jedné dávky**

Imunologický veterinární léčivý přípravek se podá v doporučené dávce a všemi doporučenými cestami podání zvířatům všech druhů a kategorií, pro které je určen, a to včetně nejmladších zvířat, kterých může být podáván. Zvířata se pozorují a vyšetřují na příznaky systémových nebo místních reakcí. Tyto studie případně zahrnou podrobné postmortální makroskopické a mikroskopické vyšetření místa injekce. Zaznamenají se další objektivní kritéria, jako je rektální teplota a měření užitekosti.

Zvířata se pozorují a vyšetřují až do doby, kdy už nelze očekávat výskyt reakcí, přičemž období pozorování a vyšetřování zvířat však musí vždy trvat nejméně 14 dnů po podání.

2. Bezpečnost jednoho podání zvýšené dávky

Zvýšená dávka imunologického veterinárního léčivého přípravku se podá všemi doporučenými cestami podání zvířatům nejcitlivějších kategorií cílových druhů. Zvířata se pozorují a vyšetřují na příznaky systémových a místních reakcí. Zaznamenají se další objektivní kritéria, jako je rektální teplota a měření užitekosti.

Zvířata se pozorují a vyšetřují nejméně po dobu 14 dnů po podání.

3. Bezpečnost po opakovaném podání jedné dávky

Opakované podání jedné dávky může být nezbytné k odhalení veškerých nežádoucích účinků vyvolaných takovým podáním. Tyto zkoušky se provádějí u nejcitlivějších kategorií cílových druhů, s využitím doporučené cesty podání.

Zvířata se pozorují a vyšetřují na příznaky systémových a místních reakcí nejméně po dobu 14 dnů od posledního podání. Zaznamenají se další objektivní kritéria, jako je rektální teplota a měření užitekosti.

4. Zkoušky reprodukčních ukazatelů

Zkoušky reprodukčních ukazatelů se zváží, pokud údaje naznačují, že výchozí surovina, ze které je přípravek odvozen, může být potenciálním rizikovým faktorem. Zkouší se reprodukční ukazatele samců a březích samic po podání doporučené dávky všemi doporučenými cestami podání. Dále se zkouší škodlivé účinky na potomstvo, včetně teratogenních a abortivních účinků.

Tyto studie mohou tvořit část studií bezpečnosti popsanych v odstavci 1.

5. Zkoušky imunitních funkcí

Pokud by imunologický veterinární léčivý přípravek mohl nepříznivě ovlivňovat imunitní odpověď očkovacího zvířete nebo jeho potomstva, provedou se vhodné zkoušky imunitních funkcí.

6. Zvláštní požadavky na živé očkovací látky**6.1 Šíření očkovacího kmene**

Vyšetří se šíření očkovacího kmene z očkovaných cílových zvířat na neočkovaná, a to s využitím doporučené té cesty podání, která může s největší pravděpodobností působit šíření. Dále může být nezbytné vyšetřit šíření na necílové druhy, které by mohly být vysoce vnímavé k živému očkovacímu kmeni.

6.2 Šíření v očkovaném zvířeti

Trus, moč, mléko, vejce, sekrety dutiny ústní, nosní a další sekrety se zkouší na přítomnost organismu. Dále mohou být nezbytné studie šíření očkovacího kmene v těle, se zvláštní pozorností k predilekčním místům replikace organismu. Tyto studie se musí provést v případě živých očkovacích látek pro dobře zavedená zoonotická onemocnění zvířat určených k produkci potravin.

6.3 Reverze k virulenci oslabených očkovacích látek

Reverze k virulenci se vyšetřuje u materiálu z úrovně pasáže, která je mezi matečným inokulem a konečným přípravkem nejméně oslabena. Úvodní očkování se provede s použitím doporučené cesty podání, která může nejpravděpodobněji vést k reverzi k virulenci. Provede se nejméně pět následných pasáží u zvířat cílového druhu. Pokud to není technicky možné v důsledku toho, že se organismus nereplikuje odpovídajícím způsobem, provede se u cílového druhu tolik pasáží, kolik je možno provést. Pokud je to nezbytné, může být mezi dvěma pasážemi *in vivo* provedeno pomnožení organismů *in vitro*. Pasáže se provedou cestou podání, která nejpravděpodobněji povede k reverzi k virulenci.

6.4 Biologické vlastnosti očkovacího kmene

K co možná nejpřesnějšímu stanovení charakteristických biologických vlastností očkovacího kmene (např. neutropismus) může být potřebné provedení dalších zkoušek.

6.5 Rekombinace nebo předávání genomu kmenů

Musí být diskutována pravděpodobnost rekombinace nebo předávání genomu s terénními nebo dalšími kmeny.

7. Zkoušení reziduí

U imunologických veterinárních léčivých přípravků není za běžných okolností nutné provádět zkoušku reziduí. Pokud jsou však při výrobě imunologického veterinárního léčivého přípravku použity *adjuvans* a/nebo konzervační látky, musí být posouzena možnost přetrvání reziduí v potravinách. Je-li to nezbytné, prošetří se účinky těchto reziduí. V případě živých očkovacích látek proti zoonotickým onemocněním může být dále kromě studií popsanych v odstavci 6.2 požadováno stanovení reziduí v místě injekce.

Navrhne se ochranná lhůta a její dostatečnost se diskutuje ve vztahu k veškerým provedeným zkouškám reziduí.

8. Interakce

Uvedou se veškeré známé interakce s dalšími přípravky.

D. STUDIE PROVÁDĚNÉ V TERÉNNÍCH PODMÍNKÁCH

S výjimkou odůvodněných případů se laboratorní výsledky doplní podpůrnými údaji ze studií prováděných v terénních podmínkách.

E. EKOTOXICITA

Účelem studie ekotoxicity imunologického veterinárního léčivého přípravku je zhodnotit možné škodlivé účinky, které může použití přípravku způsobit životnímu prostředí, a stanovit veškerá bezpečnostní opatření, která mohou být nezbytná k omezení těchto rizik.

Hodnocení ekotoxicity je, s výjimkou žádostí předkládaných v souladu s čl. 12 odst. 3 písm.j) a čl. 13 odst. 1, povinné pro všechny žádosti o registraci imunologického veterinárního léčivého přípravku.

Toto hodnocení se za běžných okolností provádí ve dvou fázích.

První fáze hodnocení musí být provedena vždy: zkoušející zhodnotí možný rozsah vystavení životního prostředí přípravku, jeho účinným látkám nebo významným metabolitům, přičemž zohlední

— cílové druhy zvířat a navrhovaný způsobu použití (například hromadná léčba nebo individuální léčba zvířat),

- způsob podávání, zejména pravděpodobný rozsah, ve kterém bude přípravek vstupovat přímo do systémů životního prostředí,
- možné vylučování přípravku, jeho účinných látek nebo významných metabolitů ošetřovanými zvířaty do životního prostředí; přetrvávání v exkretech,
- odstraňování nepoužitých přípravků nebo odpadů z tohoto přípravku.

Pokud závěry první fáze poukazují na možné vystavení životního prostředí přípravku, přikročí žadatel k druhé fázi a zhodnotí možnou ekotoxicitu přípravku. Za tímto účelem posoudí rozsah a délku trvání vystavení životního prostředí přípravku a informace o fyzikálně-chemických, farmakologických a toxikologických vlastnostech látky získané při provádění dalších zkoušek a hodnocení požadovaných touto směrnicí. Pokud je to nezbytné, provedou se další zkoušky vlivu přípravku (půda, voda, vzduch, vodní systémy, necílové organismy).

Tyto další doplňující zkoušky týkající se imunologických veterinárních léčivých přípravků a/nebo účinných látek a/nebo případných vylučovaných metabolitů se provedou v souladu se zkušebními protokoly stanovenými v příloze V směrnice Rady 67/548/EHS, nebo, pokud tyto protokoly dostatečně nepokrývají konečné chování, provedou se v souladu s mezinárodně uznanými postupy. Počet a typ zkoušek a kritéria pro jejich hodnocení závisí na stavu vědeckého poznání v době předložení žádosti o registraci.

ČÁST 8

Hodnocení účinnosti

A. ÚVOD

1. Účelem hodnocení popsaného v této části je prokázat nebo potvrdit účinnost imunologického veterinárního léčivého přípravku. Veškerá tvrzení uváděná žadatelem s ohledem na vlastnosti, účinky a použití přípravku musí být v celém rozsahu podpořena výsledky zvláštních zkoušek, obsaženými v žádosti o registraci.
2. Údaje a dokumenty přikládané k žádostem o registraci podle čl. 12 odst. 3 písm. j) a čl. 13 odst. 1 musí být předloženy v souladu s níže uvedenými ustanoveními.
3. Všechna veterinární klinická hodnocení musí být prováděna v souladu s plně posouzeným podrobným protokolem hodnocení, který je písemně zaznamenán před zahájením hodnocení. Dobré životní podmínky zvířat zařazených do hodnocení podléhají veterinárnímu doзору a plně se zohledňují při přípravě každého protokolu hodnocení a v průběhu celého hodnocení.

Musí být požadovány předem vypracované systematické písemné postupy pro organizaci, provádění, sběr údajů, dokumentaci a ověřování klinických hodnocení.

4. Před zahájením hodnocení musí být získán a zaznamenán informovaný souhlas majitele zvířat, která budou zařazena do hodnocení. Majitel zvířat musí být zejména písemně informován o důsledcích, které má zařazení zvířat do hodnocení pro následné odstraňování ošetřených zvířat a pro získávání potravin z nich. Kopie tohoto oznámení, podepsaná a datovaná majitelem zvířat, se zařadí do dokumentace hodnocení.
5. Pokud není hodnocení prováděno s využitím zaslpení, ustanovení článků 58, 59 a 60 o označování na obalu veterinárních léčivých přípravků se použijí obdobně pro označování přípravků určených k použití ve veterinárních klinických hodnoceních. Ve každém případěch musí být obal výrazně a nesmazatelně označen slovy „pouze k veterinárnímu klinickému hodnocení“.

B. OBECNÉ POŽADAVKY

1. Volba očkovacího kmene musí být odůvodněna na základě epizootologických údajů.
2. Hodnocení účinnosti prováděné v laboratoři musí být prováděno formou kontrolovaných zkoušek s využitím neošetřovaných zvířat v kontrolních skupinách.

Obecně se tato hodnocení doplní hodnoceními prováděnými za terénních podmínek, včetně neošetřovaných kontrolních zvířat.

Veškerá hodnocení se popíší dostatečně podrobně, aby je bylo možno zopakovat v kontrolních hodnoceních prováděných na žádost příslušných orgánů. Zkoušející musí prokázat validitu veškerých použitých technik. Všechny výsledky se uvádějí co nejpřesněji.

Musí být podány zprávy o všech získaných výsledcích, příznivých i nepříznivých.

3. Účinnost imunologického veterinárního léčivého přípravku se prokazuje pro všechny kategorie všech druhů zvířat, pro které je očkování doporučeno, všemi doporučenými cestami podání a s využitím navrženého časového rozvrhu podávání. Odpovídajícím způsobem se vyhodnotí vliv pasivně získaných a mateřských protilátek na účinnost očkovací látky. Veškerá tvrzení týkající se nástupu a trvání ochrany musí být doložena údaji z hodnocení.
4. Účinnost každé složky polyvalentních a kombinovaných imunologických veterinárních léčivých přípravků musí být prokázána. Pokud je přípravek doporučen k podání v kombinaci s dalším veterinárním léčivým přípravkem nebo k současnému podání s dalším veterinárním léčivým přípravkem, musí být prokázáno, že jsou tyto přípravky kompatibilní.
5. Pokud je přípravek součástí očkovacího programu navrženého žadatelem, musí být prokázán účinek prvoočkování či přeočkování nebo přispění přípravku k účinnosti celého programu.
6. Použitá dávka musí odpovídat množství přípravku doporučenému pro použití a obsahujícímu minimální titr nebo účinnost, pro kterou je žádost předložena.
7. Vzorky použité pro hodnocení účinnosti musí být získány z šarže nebo šarží vyrobených v souladu s výrobním postupem popsaným v žádosti o registraci.
8. V případě diagnostických imunologických veterinárních léčivých přípravků podávaných zvířatům musí žadatel uvést, jak mají být interpretovány reakce na přípravek.

C. HODNOCENÍ PROVÁDĚNÁ V LABORATOŘI

1. Prokázání účinnosti se zásadně provádí za řádně kontrolovaných laboratorních podmínek čelenží po podání imunologického veterinárního léčivého přípravku cílovému zvířeti za doporučených podmínek použití. Pokud je to možné, musí podmínky, za kterých je čelenž prováděna, napodobovat přirozené podmínky infekce, například ohledně množství čelenžních organismů a způsob podání čelenže.
2. Pokud je to možné, musí být stanoven a dokumentován imunitní mechanismus (buněčná/humorální imunita, místní/generalizovaná odpověď, třídy imunoglobulinů), který je podnícen po podání imunologického veterinárního léčivého přípravku cílovým zvířatům doporučenou cestou podání.

D. HODNOCENÍ PROVÁDĚNÁ V TERÉNNÍCH PODMÍNKÁCH

1. S výjimkou odůvodněných případů musí být výsledky laboratorních hodnocení doplněny údaji hodnocení prováděných v terénních podmínkách.
2. Pokud laboratorní hodnocení nemohou poskytnout podklady pro hodnocení účinnosti, je možné uznat pouze hodnocení provedené v terénních podmínkách.

ČÁST 9

Údaje a dokumenty týkající se zkoušení bezpečnosti a hodnocení účinnosti imunologických veterinárních léčivých přípravků

A. ÚVOD

Jako každá vědecká práce musí dokumentace týkající se bezpečnosti a účinnosti obsahovat úvod, ve kterém je vymezen předmět a jsou uvedeny zkoušky, které byly provedeny podle částí 7 a 8, a shrnutí, spolu s odkazy na bibliografii. Pokud nejsou některé ze zkoušek či hodnocení uvedených v částech 7 a 8 uvedeny, musí být podáno odůvodnění.

B. LABORATORNÍ STUDIE

U všech studií musí být uvedeny následující údaje:

1. shrnutí;
2. název subjektu, který studie provedl;

3. podrobný protokol hodnocení, ve kterém je uveden popis metod, použitých zařízení a látek, podrobnosti, jako je druh, plemeno nebo linie zvířat, kategorie zvířat, odkud byla získána, jejich identifikace a počet, podmínky, za kterých byla držena a krmena (mimo jiné s uvedením, zda byla prosta specifikovaných patogenů nebo specifikovaných protilátek, typu a množství všech doplňkových látek obsažených v krmivu), dávka, cesta, rozvrh a data podání, popis použitých statistických metod;
4. v případě zvířat v kontrolních skupinách, zda jim bylo podáváno placebo nebo zda nebyla nijak ošetřována;
5. všechna obecná a individuální pozorování a získané výsledky (s uvedením průměrů a standardních odchylek), a to příznivé i nepříznivé. Údaje se popíší dostatečně podrobně, aby bylo možno výsledky kriticky zhodnotit nezávisle na jejich interpretaci autorem. Primární údaje se předloží ve formě tabulek. K vysvětlení a doložení mohou být výsledky provázeny reprodukcemi záznamů, mikrosnímky atd.;
6. povaha, četnost a trvání pozorovaných vedlejších účinků;
7. počet zvířat vyřazených předčasně z hodnocení a důvody pro jejich vyřazení;
8. statistické hodnocení výsledků, pokud to požaduje program zkoušení, a rozptyl v údajích;
9. výskyt a průběh veškerých interkurentních onemocnění;
10. veškeré podrobnosti týkající se léčivých přípravků (jiných než zkoušený přípravek), jejichž podání bylo v průběhu studie nezbytné;
11. objektivní diskuse o získaných výsledcích, která vede k závěrům o bezpečnosti a účinnosti přípravku.

C. STUDIE PROVÁDĚNÉ V TERÉNNÍCH PODMÍNKÁCH

Údaje týkající se studií prováděných v terénních podmínkách musí být dostatečně podrobné, aby bylo možné přijmout objektivní stanovisko. Musejí obsahovat následující náležitosti:

1. shrnutí;
2. jméno, adresu, funkci a kvalifikaci pověřeného zkoušejícího;
3. místo a datum podání, jméno a adresu majitele zvířete či zvířat;
4. podrobnosti o protokolu hodnocení, s uvedením popisu metod, použitých zařízení a látek, podrobnosti, jako jsou cesta podání, rozvrh podávání, dávka, kategorie zvířat, délka pozorování, sérologická odpověď a další vyšetření provedená u zvířat po podání;
5. v případě zvířat v kontrolních skupinách, zda jim bylo podáváno placebo nebo zda nebyla nijak ošetřena;
6. identifikaci ošetřených zvířat a zvířat v kontrolních skupinách (podle situace hromadná nebo individuální), jako je druh, plemena nebo linie, věk, hmotnost, pohlaví, fyziologický stav;
7. krátký popis způsobu chovu a krmení, s uvedením typu a množství veškerých doplňkových látek obsažených v krmivu;
8. veškeré údaje týkající se pozorování, parametrů užítkovosti a výsledků (s uvedením průměrů a standardních odchylek); pokud byly prováděny zkoušky a měření u jednotlivých zvířat, uvedou se individuální údaje;
9. veškerá pozorování a výsledky studií, příznivé i nepříznivé, s úplným výčtem pozorování a výsledků objektivních zkoušek požadovaných pro hodnocení přípravku; uvedenou se použité techniky a vysvětlí se význam všech odchylek ve výsledcích;
10. účinek na užítkovost zvířat (např. snášku vajec, mléčnou produkci, reprodukční ukazatele);
11. počet zvířat vyřazených předčasně z hodnocení a důvody pro jejich vyřazení;
12. povahu, četnost a trvání pozorovaných nežádoucích účinků;
13. výskyt a průběh jakýchkoliv interkurentních onemocnění;

14. veškeré podrobnosti týkající se léčivých přípravků (jiných než zkoušený přípravek), které byly podány před nebo současně se zkoušeným přípravkem nebo v období pozorování; podrobnosti o všech pozorovaných interakcích;
15. objektivní diskusi o získaných výsledcích, vedoucí k závěrům o bezpečnosti a účinnosti přípravku.

D. OBECNÉ ZÁVĚRY

Uvedou se obecné závěry týkající se výsledků zkoušek a hodnocení provedených podle částí 7 a 8. Musejí obsahovat objektivní diskusi o všech získaných výsledcích a vést k závěru o bezpečnosti a účinnosti imunologického veterinárního léčivého přípravku.

E. ODKAZY NA BIBLIOGRAFIÍ

Uvedou se podrobně odkazy na bibliografii citované ve shrnutí uvedeném v rámci oddílu A.

PŘÍLOHA II

ČÁST A

**Zrušené směrnice s následnými změnami
(podle článku 96)**

Směrnice Rady 81/851/EHS (Úř. věst. L 317, 6.11.1981, s. 1)
 Směrnice Rady 90/676/EHS (Úř. věst. L 373, 31.12.1990, s. 15)
 Směrnice Rady 90/677/EHS (Úř. věst. L 373, 31.12.1990, s. 26)
 Směrnice Rady 92/74/EHS (Úř. věst. L 297, 13.10.1992, s. 12)
 Směrnice Rady 93/40/EHS (Úř. věst. L 214, 24.8.1993, s. 31)
 Směrnice Komise 2000/37/ES (Úř. věst. L 139, 10.6.2000, s. 25)

Směrnice Rady 81/852/EHS (Úř. věst. L 317, 6.11.1981, s. 16)
 Směrnice Rady 87/20/EHS (Úř. věst. L 15, 17.1.1987, s. 34)
 Směrnice Rady 92/18/EHS (Úř. věst. L 97, 10.4.1992, s. 1)
 Směrnice Rady 93/40/EHS
 Směrnice Komise 1999/104/ES (Úř. věst. L 3, 6.1.2000, s. 18)

ČÁST B

**Lhůty pro provedení do vnitrostátního práva
(podle článku 96)**

Směrnice	Lhůta pro provedení
Směrnice 81/851/EHS	9. říjen 1983
Směrnice 81/852/EHS	9. říjen 1983
Směrnice 87/20/EHS	1. červenec 1987
Směrnice 90/676/EHS	1. leden 1992
Směrnice 90/677/EHS	20. březen 1993
Směrnice 92/18/EHS	1. duben 1993
Směrnice 92/74/EHS	31. prosinec 1993
Směrnice 93/40/EHS	1. leden 1995
	1. leden 1998 (čl. 1 odst. 7)
Směrnice 1999/104/ES	1. leden 2000
Směrnice 2000/37/ES	5. prosinec 2001

PŘÍLOHA III

SROVNÁVACÍ TABULKA

Tato směrnice	Směrnice 65/65/EHS	Směrnice 81/851/EHS	Směrnice 81/852/EHS	Směrnice 90/677/EHS	Směrnice 92/74/EHS
Čl. 1 body 1 a 2	Čl. 1 body 1 a 2	Čl. 1 odst. 1			
Čl. 1 bod 3		Čl. 1 odst. 2 druhá odrážka			
Čl. 1 bod 4	Čl. 1 bod 3	Čl. 1 odst. 1			
Čl. 1 body 5 a 6		Čl. 1 odst. 2 třetí a čtvrtá odrážka			
Čl. 1 bod 7				Čl. 1 odst. 2	
Čl. 1 bod 8					Článek 1
Čl. 1 bod 9		Čl. 5 třetí pododstavec bod 8			
Čl. 1 body 10 až 16		Čl. 42b první pododstavec			
Čl. 1 bod 17		Čl. 50a odst. 1 druhý pododstavec			
Čl. 1 bod 18		Čl. 16 odst. 1			
Čl. 1 bod 19		Čl. 18 odst. 1, poznámka pod čarou			
Článek 2		Čl. 2 odst. 1			
Čl. 3 bod 1 první pododstavec		Čl. 2 odst. 2 první odrážka			
Čl. 3 bod 1 druhý pododstavec		Čl. 2 odst. 3			
Čl. 3 bod 2				Čl. 1 odst. 3	
Čl. 3 body 3 a 4	Čl. 1 body 4 a 5 a čl. 2 odst. 3	Čl. 1 odst. 1			
Čl. 3 bod 5		Čl. 2 odst. 2 třetí odrážka			
Čl. 3 bod 6		Čl. 1 bod 4			
Čl. 4 odst. 1				Čl. 1 odst. 4	
Čl. 4 odst. 2		Článek 3			
Článek 5		Čl. 4 odst. 1 první pododstavec			

Článek 6			Čl. 4 odst. 2 první pododstavec			
Článek 7			Čl. 4 odst. 1 druhý pododstavec			
Článek 8			Čl. 4 odst. 1 třetí pododstavec			
Článek 9			Čl. 4 odst. 3 první pododstavec			
Čl. 10 odst. 1 a 2 první a druhý pododstavec			Čl. 4 odst. 4 první a druhý pododstavec			
Čl. 10 odst. 2 třetí pododstavec						Čl. 2 odst. 1 druhý pododstavec
Článek 11			Čl. 4 odst. 4 třetí pododstavec			
Čl. 12 odst. 1			Čl. 5 první pododstavec			
Čl. 12 odst. 2			Čl. 5 druhý pododstavec			
Čl. 12 odst. 3 písm. a) až i)			Čl. 5 třetí pododstavec body 1 až 9	Čl. 1 první pododstavec		
Čl. 12 odst. 3 písm. j)			Čl. 5 třetí pododstavec bod 10 první pododstavec			
Čl. 12 odst. 3 písm. k) až n)			Čl. 5 třetí pododstavec body 11 až 14			
Čl. 13 odst. 1			Čl. 5 třetí pododstavec bod 10 druhý pododstavec			
Čl. 13 odst. 2				Čl. 1 druhý pododstavec		
Článek 14			Článek 5a			
Čl. 15 odst. 1			Článek 6			
Čl. 15 odst. 2 a 3			Článek 7			
Článek 16						Článek 6
Čl. 17 odst. 1						Čl. 7 odst. 1
Čl. 17 odst. 2						Čl. 7 odst. 3
Čl. 17 odst. 3						Čl. 4 druhý pododstavec
Článek 18						Článek 8
Článek 19						Článek 9
Čl. 20 první odstavce						Čl. 2 odst. 3

Tato směrnice	Směrnice 65/65/EHS	Směrnice 81/851/EHS	Směrnice 81/852/EHS	Směrnice 90/677/EHS	Směrnice 92/74/EHS
Čl. 20 druhý odstavec					Článek 9
Článek 21		Článek 8			
Článek 22		Článek 8a			
Článek 23		Článek 9			
Článek 24		Článek 10			
Článek 25		Článek 5b			
Čl. 26 odst. 1 a 2		Článek 12			
Čl. 26 odst. 3		Čl. 15 odst. 2			
Čl. 27 odst. 1		Čl. 14 odst. 1 první pododstavec			
Čl. 27 odst. 2		Čl. 14 odst. 1 druhý pododstavec			
Čl. 27 odst. 3		Čl. 14 odst. 2			
Čl. 27 odst. 4 a 5		Čl. 14 odst. 3 a 4			
Článek 28		Čl. 15 odst. 1			
Článek 29		Článek 13			
Článek 30		Článek 11			
Čl. 31 odst. 1		Čl. 16 odst. 1			
Čl. 31 odst. 2		Čl. 16 odst. 2	Článek 2		
Čl. 31 odst. 3		Čl. 16 odst. 3			
Čl. 32 odst. 1		Čl. 17 odst. 3			
Čl. 32 odst. 2		Čl. 17 odst. 1			
Čl. 32 odst. 3		Čl. 17 odst. 2			
Čl. 32 odst. 4		Čl. 17 odst. 4			
Článek 33		Článek 18			
Článek 34		Článek 19			
Článek 35		Článek 20			
Článek 36		Článek 21			
Článek 37		Čl. 22 odst. 1			

Článek 38		Čl. 22 odst. 2, 3 a 4			
Článek 39		Článek 23			
Článek 40		Článek 23a			
Článek 41		Článek 23b			
Článek 42		Článek 23c			
Článek 43		Čl. 22 odst. 5			
Článek 44		Článek 24			
Článek 45		Článek 25			
Článek 46		Článek 26			
Článek 47		Čl. 28 odst. 1			
Článek 48		Čl. 28 odst. 2			
Článek 49		Čl. 28 odst. 3			
Článek 50		Článek 27			
Článek 51		Článek 27a			
Článek 52		Článek 29			
Článek 53		Článek 31			
Článek 54		Článek 32			
Čl. 55 odst. 1		Čl. 30 odst. 1 první a druhý pododstavec			
Čl. 55 odst. 2		Čl. 30 odst. 1 třetí pododstavec			
Čl. 55 odst. 3		Čl. 30 odst. 2			
Článek 56		Článek 33			
Článek 57					Článek 3
Čl. 58 odst. 1 až 3		Článek 43			
Čl. 58 odst. 4		Článek 47			
Čl. 59 odst. 1		Článek 44			
Čl. 59 odst. 2		Článek 45			

Tato směrnice	Směrnice 65/65/EHS	Směrnice 81/851/EHS	Směrnice 81/852/EHS	Směrnice 90/677/EHS	Směrnice 92/74/EHS
Čl. 59 odst. 3		Článek 47			
Článek 60		Článek 46			
Čl. 61 odst. 1		Čl. 48 první pododstavec			
Čl. 61 odst. 2		Čl. 48 druhý pododstavec			
Čl. 61 odst. 3		Čl. 48 třetí pododstavec			
Článek 62		Čl. 49 první pododstavec			
Článek 63		Článek 50			
Čl. 64 odst. 1					Čl. 2 odst. 2
Čl. 64 odst. 2					Čl. 7 odst. 2
Čl. 65 odst. 1		Čl. 50a odst. 1 první a třetí pododstavec			
Čl. 65 odst. 2, 3 a 4		Čl. 50a odst. 2, 3 a 4			
Článek 66		Článek 50b			
Článek 67		Čl. 4 odst. 3 třetí pododstavec			
Článek 68		Čl. 1 odst. 5			
Článek 69		Článek 50c			
Článek 70		Čl. 4 odst. 5			
Článek 71				Článek 4	
Článek 72		Článek 42e			
Článek 73		Článek 42a			
Článek 74		Článek 42c			
Článek 75		Článek 42d			
Článek 76		Článek 42f			
Čl. 77 odst. 1		Článek 42g			
Čl. 77 odst. 2		Článek 42b			
Článek 78		Článek 42h			
Článek 79		Článek 42i			
Čl. 80 odst. 1		Čl. 34 první a druhý pododstavec			

Čl. 80 odst. 2				Čl. 3 odst. 1	
Čl. 80 odst. 3		Čl. 34 třetí pododstavec			
Čl. 81 odst. 1		Článek 35			
Čl. 81 odst. 2				Čl. 3 odst. 2	
Článek 82				Čl. 3 odst. 3	
Článek 83		Článek 36			
Článek 84		Článek 37			
Článek 85		Článek 38			
Článek 86					Čl. 4 první pododstavec
Článek 87		Článek 38a			
Článek 88			Článek 2a		
Článek 89		Článek 42j	Článek 2b		
Článek 90		Článek 39			
Článek 91		Článek 42			
Článek 92					Článek 5
Článek 93		Článek 24a			
Článek 94		Čl. 40, 41 a 49 druhý pododstavec			
Článek 95		Čl. 4 odst. 2 druhý pododstavec			
Článek 96	—	—	—	—	—
Článek 97	—	—	—	—	—
Článek 98	—	—	—	—	—
příloha I			příloha		
příloha II	—	—	—	—	—
příloha III	—	—	—	—	—